

Sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmät vaihtelevat Suomessa suuresti sekä eri kuntien välillä että saman sairaanhoitopiirin sisällä. Tämä on johtanut epätasa-arvoon ja tarpeeseen yhdenmukaistaa seulontakäytäntöjä.

Tämä raportti tiivistää uusimman tiedon sikiöiden rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontamallien herkkyydestä, spesifisyydestä sekä haittavaikutuksista. Siinä kuvataan seulottavien poikkeavuuksien ilmaantuvuutta Suomessa, Suomen raskauden keskeyttämistä koskevaa lainsäädäntöä sekä sikiön poikkeavuuksien seulontoihin liittyviä eettisiä erityispiirteitä. Mallintamisen avulla esitetään seulontamenetelmän, seulonnan herkkyyden sekä osallistumisprosentin vaikutuksia löydettyjen poikkeavuuksien määrään, kustannuksiin ja haittoihin.

Raportti luo perustan terveystaloudelliseen keskusteluun, jossa on tarpeen määrittää sikiön poikkeavuuksien seulonnan tavoitteet ja asettaa vaatimukset seulontamenetelmille.

Raporttia voi tilata maksutta FinOHTasta.

Stakes/FinOHTA
PL 220
00530 Helsinki
puh. (09) 3967 2297
faksi: (09) 3967 2278
s-posti: finohta@stakes.fi

Raportti on saatavilla FinOHTAn sivuilla:
<http://www.stakes.fi/finohta>



FinOHTA
Terveystalouden menetelmien
arviointiyksikkö
Finnish Office for Health
Technology Assessment



ISBN 951-33-1796-X
ISSN 1239-6273



Raskauden ajan ultraäänitutkimukset ja seerumiseulonnat ...

FinOHTAn raportti 27 • 2005

ILONA AUTTI-RÄMÖ, HANNA KOSKINEN, MARJUKKA MÄKELÄ,
ANNUKKA RITVANEN, PEKKA TAIPALE JA ASIANTUNTIJARYHMÄ

Raskauden ajan ultraäänitutkimukset ja seerumiseulonnat rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien tunnistamisessa

FinOHTAn raportti 27 • 2005



ILONA AUTTI-RÄMÖ, HANNA KOSKINEN, MARJUKKA MÄKELÄ,
ANNUKKA RITVANEN, PEKKA TAIPALE JA ASiantuntijaryhmä

Raskauden ajan
ultraäänitutkimukset ja seerumiseulonnat
rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien
tunnistamisessa

FinOHTAn raportti 27/2005



TYÖRYHMÄ

Autti-Rämö, Ilona	LKT, lastenneurologian erikoislääkäri, FinOHTA, Stakes
Heinonen, Kirsti	Dosentti, lastentautien ja neonatologian erikoislääkäri, Lastenklintikka, KYS
Hiilesmaa, Vilho	Dosentti, naistentautilien ja synnytysten sekä perinatologian erikoislääkäri, Naistensairaala, HUS
Koskinen, Hanna	TtM (terveystaloustiede), FinOHTA, Stakes
Kääriäinen, Helena	Professori, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, Lääketieteellisen genetiikan osasto, Turun Yliopisto
Mäkelä, Marjukka	Tutkimusprofessori, yleislääketieteen erikoislääkäri, FinOHTA, Stakes
Mäki, Oiva Antti	LT, yleislääketieteen erikoislääkäri, Tampereen kaupunki
Ritvanen, Annukka	LL, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, Stakes
Ryynänen, Markku	Professori, naistentautilien ja synnytysten sekä perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, Naistenklintikka, OYS
Salonen, Riitta	Dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, Perinnöllisyysklintikka, Väestöliitto
Sintonen, Harri	Professori (terveystaloustiede), FinOHTA, Stakes ja Helsingin yliopisto, Kansanterveystieteen laitos
Taipale, Pekka	Dosentti, naistentautilien ja synnytysten sekä perinatologian erikoislääkäri, Hyvinkään sairaala, HUS

Suomen kielen tarkistus: Sirkka Laukonsuo

Kansi: Harri Heikkilä

Taitto: Minna Komppa/Taittotalo PrintOne

ISBN 951-33-1796-X

ISSN 1239-6273

Gummerus Kirjapaino Oy

Saarijärvi 2005

ESIPUHE

Suomalaista neuvolajärjestelmää ja sen osana äitiysneuvoloita on totuttu pitämään esimerkkinä hyvin järjestetystä, osaavasta ja vaikuttavasta terveydenhuollon toimintatavasta. Äitiyshuolto toimii paitsi perheen tukiverkon osana normaalin raskauden aikana myös erilaisten riskien ja ongelmien tunnistajana. Tavoitteena on äidin ja syntyvän lapsen terveyden varmistaminen parhailla käytettävissä olevilla keinoilla. Riskien tunnistamiseksi äitiyshuoltoon on liitetty myös erilaisia seulontamenetelmiä, joiden merkitys ajan kuluessa on muuttunut.

Seulontaluontoisen kaikututkimuksen merkityksestä äitiyshuollossa on tehty korkeatasoista tutkimusta, joka on osoittanut sen toimivuuden raskauden keston määrittämisessä sekä monisikiöisen raskauden toteamisessa. Edelleen kaikututkimuksen on todettu olevan suhteellisen herkkä ja luotettava sikiön rakennepoikkeavuuksien toteamisessa ja kromosomipoikkeavuuksien, erityisesti 21-trisomian riskin tunnistamisessa. Seulonnan hyötyjä osoittaneet tutkimukset on useimmiten tehty tekniikoihin erityisesti perehtyneissä yksiköissä, mikä jättää avoimeksi kysymyksen tulosten yleistettävyydestä. Kaikututkimuksen luotettava tekeminen edellyttää asianmukaista koulutusta ja riittäviin tutkimusmääriin perustuvaa kokemusta.

Suomessa toteutetaan varsin erilaisia käytäntöjä sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa. Eroja on sekä tutkimusmenetelmien valinnassa, ajoittamisessa että tutkimusten tekopaikoissa. Vaihtelevat seulonnan järjestämistavat ovat herättäneet huolestuneisuutta tutkimusten laadun ja luotettavuuden suhteen. Suomen Gynekologiyhdistykseen otettiin muutamia vuosia sitten toistuvasti yhteyttä eri tahoilta toivoen, että yhdistys laatisi suosituksen raskauden ajan kaikututkimusten suorittamisesta. Perusterveydenhuollossa yhtenäisten suositusten puuttuminen on koettu ongelmana ja seulontakäytäntö terveyskeskuksissa on kirjava. Yksittäistapausten perusteella Gynekologiyhdistyksen hallituksessa keskusteltiin asiasta useaan otteeseen ja todettiin tehtävä laajaksi ja vaativaksi. Tämän vuoksi käännyimme FinOHTAn puoleen esittäen arvioinnin laatimista raskauden ajan sikiöiden poikkeavuuksien seulonnoista.

Arviointitehtävään on osallistunut huippuluokan suomalaisia asiantuntijoita. Työ on nyt valmis, josta työryhmä ansaitsee onnittelut. Laadittu arviointi antaa hyvän pohjan keskustelulle seulonnan tavoitteista, ja sillä soisi olevan todellista vaikutusta tehtäessä päätöksiä raskauden ajan terveydenhuollon parhaasta toteuttamisesta. Jatkossa on suotavaa, että perusterveydenhuolto ja erikoissairaanhoidon sopivat alueellisesti arvioinnin pohjalta hyvän seulontakäytännön, jonka kuntapäättäjät ovat valmiit hyväksymään.

Erkki Kujansuu
Toimialuejohtaja
TAYS

Suomen Gynekologiyhdistyksen puheenjohtaja vv. 2001–2003

Matti Pietikäinen
avohoidon johtaja, ylilääkäri
Kuopion kaupunki

KIITOKSET

Raportti on ollut laajalla lausuntokierroksella ja olemme pyrkineet ottamaan huomioon lausunnonantajien arvokkaat kommentit. Esitämme lämpimät kiitoksemme seuraaville lausunnonantajille:

Suomen Gynekologiyhdistys

puheenjohtaja, professori Seppo Heinonen, KYS

erikoislääkäri, LKT Pirkko Ämmälä, HUS

osastonylilääkäri, dosentti Aydin Tekay, OYS,

apulaisylilääkäri, dosentti Erja Halmesmäki, HUS

erikoislääkäri Jukka Uotila, TAYS

osastonylilääkäri, dosentti Ulla Ekblad, TYKS

Suomen Kehitysvammalääkärit - Finlands läkare för utvecklingsstörda ry

puheenjohtaja, LKT Markus Kaski

Suomen Kätilöliitto ry

puheenjohtaja Merja Kumpula

Suomen Lastenneurologiyhdistys

erikoislääkäri, dosentti Jaana Lähdetie, TYKS

Suomen Lääketieteellisen Genetiikan yhdistys

ylilääkäri, dosentti Kalle O.J. Simola, TAYS

Suomen Lääkäriliitto

hallintopäällikkö Jaana Heinonen

kansainvälinen asiantuntija Nina Tiainen

Valtakunnallinen terveydenhuollon eettinen neuvottelukunta (ETENE)

pääsihteeri LKT Ritva Halila

Väestöliitto ry

toimitusjohtaja Helena Hiila

erikoislääkäri, dosentti Minna Pöyhönen

TEO

vt. ylijohdaja Tarja Holli

apulaisjohtaja Pirjo Pennanen

Kuntaliitto

avohoidon johtaja, ylilääkäri Matti Pietikäinen, Kuopion kaupunki

apulaisylilääkäri, LKT Kyllikki Hyvönen, Kuopion kaupunki

Kehitysvammaisten Tukiliitto ry

puheenjohtaja Jussi Pihkala

toiminnanjohtaja Susanna Lohiniemi

Kehitysvammaliitto ry

toiminnanjohtaja Veli-Pekka Sinervuo

Kehitysvammatuki 57 ry

varapuheenjohtaja Helena Suosalmi

Rinnetuki ry

puheenjohtaja Kaija Timonen

Asiantuntijat

Yliopiston lehtori, LKT, FT Pekka Louhiala

Professori Pertti Aula

Professori Pentti Jouppila

TIIVISTELMÄ

Ilona Autti-Rämö, Hanna Koskinen, Marjukka Mäkelä, Annukka Ritvanen, Pekka Taipale ja asiantuntijaryhmä

Raskauden ajan ultraäänitutkimukset ja seerumiseulonnat rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien tunnistamisessa

FinOHTAn raportti 27/2005. Terveystieteiden tutkimuskeskityksen arviointityöryhmä (FinOHTA)/Stakes. Helsinki 2005. ISBN 951-33-1796-X. ISSN 1239-6273.

Merkittäviä epämuodostumia todetaan 2–3 vastasyntyneellä sadasta, heistä noin joka kolmannella todetaan useita merkittäviä epämuodostumia tai jokin oireyhtymä. Epämuodostuman vaikutus raskauden kulkuun ja syntyvän lapsen ennusteseen vaihtelee suuresti eikä ole usein sikiöaikana ennustettavissa. Osa vaikeimmista epämuodostumista aiheuttaa aina vastasyntyneen kuoleman, joidenkin poikkeavuuksien hoito voidaan aloittaa jo sikiökaudella ja osa vaatii välitöntä syntymän jälkeistä hengen pelastavaa hoitoa. Kaikkiin epämuodostumiin ei ole olemassa merkittävästi elämän laatua parantavaa hoitoa.

Sikiön kromosomipoikkeavuuksien etsiminen alkoi 1970-luvulla iäkkäiden äitien lapsivesitutkimuksilla tavoitteenaan trisomioiden, erityisesti 21-trisomian (Downin oireyhtymän) tunnistaminen. Eräät kromosomipoikkeavuudet muuttavat äidin veren merkkiaineiden pitoisuuksia, ja kromosomipoikkeavuuksien seulonta kaikenikäisillä äideillä käynnistyykin tutkimalla äidin verinäytteitä. Kromosomipoikkeavuuksien seulonnan herkkyyteen vaikuttaa, montako merkkiainetta äidin verestä mitataan ja yhdistetäänkö tieto tuloksista sikiön varhaisen kaikututkimuksen tuloksiin (niskaturvotuksen mittaus). Jos kromosomipoikkeavuutta epäillään, on se varmistettava istukka- tai lapsivesinäytteellä; näytteenottoon liittyy keskenmenon riski.

Ultraääni- eli kaikututkimus kehittyi 1980-luvulta lähtien tukemaan synnytysajankohdan ja -tavan arviointia, sittemmin kaikututkimuksen avulla opittiin tunnistamaan myös rakennepoikkeavuuksia jo sikiöaikana. Rakennepoikkeavuuksien seulonnan tavoitteena on vaikeiden rakennepoikkeavuuksien tunnistaminen, joskin seulontatutkimuksessa voidaan havaita myös muunlaisia sikiön poikkeavuuksia. Vaikealla rakennepoikkeavuudella tarkoitetaan tässä raportissa poikkeavuutta, joka johtaa lapsen kuolemaan sikiönä tai vastasyntyneenä tai joka edellyttää kirurgisia toimenpiteitä varhaisen kuoleman tai vaikean vamman estämiseksi. Mahdollisuus tunnistaa rakennepoikkeavuuksia vaihtelee kaikututkimuslaitteiston, tutkijan kokemuksen, epämuodostuman tyyppin ja vaikeusasteen sekä seulonta-ajankohdan mukaan. Poikkeavuuksien löytäminen onnistuu sitä paremmin, mitä pidemmälle raskaus on edennyt.

Seulonnan yleisten periaatteiden mukaan on seulottavaan tautiin oltava vaikuttava, hyväksytty hoito. Kaikkiin vaikeisiin rakennepoikkeavuuksiin ei ole hoitoa, vaan lapsi kuolee sikiökaudella tai pian syntymän jälkeen. Kro-

mosomien 13 ja 18 trisomiat johtavat lähes aina keskenmenoon tai lapsen kuolemaan pian syntymän jälkeen. Myös 21-trisomiaraskauksista suuri osa keskeytyy itsestään ja osa lapsista, joilla on 21-trisomia, syntyy kuolleena ja osa menehtyy lapsena epämuodostumien vuoksi. Monet kuitenkin selviävät aikuisikään hyväkuntoisina, kunhan mahdolliset elinten epämuodostumien ja toimintahäiriöiden aiheuttamat ongelmat hoidetaan.

Seulontamenetelmien välillä on huomattavia eroja. Mikään seulontamenetelmä ei tunnista kaikkia poikkeavuuksia, ja seulonta voi johtaa epäilyyn poikkeavuudesta myös terveellä lapsella. Menetelmää valittaessa on otettava huomioon sen sensitiivisyys (herkkyys), spesifisyys, turvallisuus, kustannukset ja käytännön toteuttamisen edellytykset. Tässä raportissa on tarkasteltu Suomen toimintakäytäntöihin sovellettuina eri seulontamalleja ja verrattu niiden toteuttamista ja tuloksia tilanteeseen, jossa seulontaa ei tehtäisi lainkaan. Mallintamalla on tarkasteltu seulonnalla löytyvien poikkeavuuksien osuuksia ja seulonnan kustannuksia. Asiantuntijaryhmä on lisäksi pohtinut seulonnan eettisiä ja sosiaalisia ulottuvuuksia. Raportissa esitetään myös seulontaorganisaation laadunohjaukseen vaikuttavia tärkeitä tekijöitä.

Onnistunut sikiön poikkeavuuksien seulonta edellyttää, että seulonnan tavoitteet on asetettu selkeästi. Seulonnan organisaation on toimittava niin ajallisesti kuin laadullisesti hyvin ensimmäisen seulontanäytteen otosta siihen asti, kun jatkotutkimuksen tuloksista, niiden merkityksestä ja toimintavaihtoehdoista kerrotaan vanhemmille sekä tuetaan heidän itsenäistä päätöstään ja järjestetään tämän mukainen jatkohoito. Seulontaan osallistuvien äitien ja perheiden tulee saada tietoa sekä rakenne- että kromosomipoikkeavuuksien seulonnan tavoitteista, seulontamenetelmän ominaisuuksista, toimintavaihtoehdoista ja riskeistä seulonnan eri vaiheissa. Vanhempien tulee saada valita osallistuminen tai osallistumattomuus vapaaehtoisesti, tietoisien päätöksen pohjalta. Seulontaa koskevan neuvonnan tulee olla asiantuntevaa ja yhtenäistä, ja sitä tulee tarjota riittävästi jokaisessa seulonnan vaiheessa.

Toivomme, että tähän raporttiin koottu tutkimustieto sekä asiantuntijoiden kokemus tarjoavat perustan, jonka avulla sikiöiden poikkeavuuksien seulontojen tavoitteista ja toteuttamisesta käynnistyy hedelmällinen terveystoiminnallinen keskustelu. Seulontojen yhtenä tavoitteena on nykyään vaikeiden poikkeavuuksien tunnistaminen luotettavasti niin varhain, että päätös raskauden keskeyttämisestä on mahdollinen, mutta kaikki löydettyvät poikkeavuudet eivät ole vaikeita. Nykyinen, kunnittain vaihteleva seulontakäytäntö on epätasa-arvoinen. Tavoitteeksi onkin asetettava seulontojen yhdenmukaistaminen maassamme, samalla seulontojen laatua parantaen.

SAMMANDRAG

Ilona Autti-Rämö, Hanna Koskinen, Marjukka Mäkelä, Annukka Ritvanen, Pekka Taipale och expertgrupp.

Ultraljudsundersökningar och serumscreeningar under graviditeten för upptäckande av anatomiska missbildningar och kromosomavvikelser.

FinOHTA, rapport 27/2005. Finska enhet för utvärdering av medicinsk metod (FinOHTA)/ STAKES. Helsinki 2005. ISBN 951-33-1796-X. ISSN 1239-6273.

Betydande missbildningar konstateras hos 2–3 procent av alla nyfödda barn. Av dessa har omkring vart tredje flera betydande missbildningar eller ett syndrom. Missbildningens inverkan på graviditetsförloppet och barnets prognos varierar stort och kan ofta inte prognostiseras på fosterstadiet. En del av de gravaste missbildningarna leder alltid till att barnet dör, andra kan börja behandlas redan på fosterstadiet. Vissa kräver livräddande behandling omedelbart efter födseln. Behandlingsmetoder som på ett betydande sätt kunde höja livskvaliteten finns inte för alla missbildningar.

Det var på 1970-talet man började söka kromosomavvikelser från fostervatten av äldre kvinnor. Syftet var att upptäcka trisomier, i synnerhet trisomi 21 (Downs syndrom). Vissa kromosomavvikelser förändrar halterna av spår-element i moderns blod, och screeningar hos mödrar i alla ålder börjades genomföra genom att ta blodprov av mödrarna. Screeningens sensitivitet är beroende dels av hur många spår-element som mäts, dels av huruvida resultaten kombineras med resultaten från den tidiga ultraljudsundersökningen av fostret (mätning av nacksvullnad). Om kromosomavvikelse misstänks skall den bekräftas med placenta- eller fostervattenprov; provtagningen är behäftad med risk för missfall.

Ultraljudsundersökningen utvecklades från och med 1980-talet som ett instrument för bedömning av förlossningstidpunkten och -sättet. Småningom kunde man använda metoden också för identifiering av anatomiska avvikelser redan på fosterstadiet. Syftet med screening av anatomiska avvikelser är att identifiera grava anatomiska missbildningar, men också andra typer av avvikelser hos fostret kan upptäckas. Med grav anatomisk avvikelse avses i denna rapport en avvikelse som leder till att barnet dör antingen på fosterstadiet eller strax efter födseln eller som förutsätter kirurgiska ingrepp för att förhindra tidig död eller svårt handikapp. Möjligheterna att identifiera anatomiska avvikelser varierar beroende på ultraljudsapparaturen, personalens erfarenhet, typ och svårighetsgrad av anatomisk avvikelse samt tidpunkten för ultraljudsundersökningen. Avvikelser upptäcks desto lättare ju längre framskriden graviditeten är.

Enligt de allmänna principerna för screening bör det finnas en verkande, accepterad behandling mot den sjukdom screeningen gäller. Mot alla grava anatomiska avvikelser finns det inte behandling, utan vid vissa avvikelser dör

barnet på fosterstadiet eller strax efter födelsen. Trisomierna 13 och 18 leder nästan alltid till missfall eller till att barnet dör strax efter födelsen. Också då det gäller trisomi 21 avbryts många graviditeter av sig själva, och en del av barnen med trisomi 21 föds döda medan andra dör som barn på grund av missbildningar. Om eventuella missbildningar och funktionsstörningar i organ kan korrigeras lever dock många till vuxenålder med god hälsa.

Skillnaderna mellan de olika screeningmetoderna är betydande. Ingen metod kan ensam identifiera samtliga avvikelser, och screeningarna kan väcka misstankar om avvikelse också hos helt friska barn. Vid valet av metod bör man beakta dess sensitivitet, specifika kvaliteter, säkerhet och kostnader samt de praktiska förutsättningarna för att tillämpa den. I den här rapporten granskar vi olika screeningmetoder tillämpade på finländska förhållanden och gör en jämförelse mellan å ena sidan olika screeningar och deras resultat, å andra sidan en situation där ingen screening hade genomförts. De procentuella andelarna för de avvikelser som upptäckts i screeningarna samt kostnaderna för screeningarna granskas med hjälp av modellering. Expertgruppen har också dryftat screeningens etiska och sociala dimensioner. Dessutom tar rapporten upp viktiga faktorer som påverkar kvalitetsstyrningen inom den organisation som genomför screeningen.

För att screeningar av fosteravvikelser skall lyckas krävs klara mål. Den organisation som genomför screeningen måste både tids- och kvalitetsmässigt fungera väl från provtagningen ända fram till dess att föräldrarna informeras om undersökningsresultaten, deras betydelse och alternativa lösningsmodeller. Organisationen skall också stödja föräldrarna i deras självständiga beslut och ordna adekvat fortsatt vård. De mödrar och familjer som deltar i en screening bör få information om de allmänna målen för screeningar av såväl anatomiska missbildningar som kromosomavvikelser. Likaså skall de informeras om den tillämpade screeningmetodens specifika kvaliteter, om olika lösningsalternativ samt om de risker som förekommer i screeningens olika skeden. Föräldrarna skall ges möjligheter att fatta ett frivilligt och medvetet beslut om att delta i screeningen respektive att låta bli. Rådgivningen i screeningfrågor bör vara sakkunnig och enhandlig, och den bör vara tillräcklig i alla skeden av screeningen.

Det är vår förhoppning att den vetenskapliga kunskap och experterfarenhet som sammanställts i denna rapport skall erbjuda en grundval för en fruktbar hälsovårdspolitisk diskussion om målen för och det praktiska genomförandet av fosterscreeningar. Ett mål för screening av fosteravvikelser är idag att tillförlitligt identifiera grava avvikelser på ett så tidigt stadium att det är möjligt att avbryta graviditeten. Alla avvikelser som upptäcks är dock inte grava. Dagens screeningpraxis varierar kommunvis och är därför ojämlig. Målet bör därför vara att förenhetliga screeningarna i vårt land och att samtidigt höja deras kvalitet.

Nyckelord: screening av anatomiska missbildningar och kromosomavvikelser

ABSTRACT

Ilona Autti-Rämö, Hanna Koskinen, Marjukka Mäkelä, Annukka Ritvanen, Pekka Taipale and working group.

Maternal ultrasound and serum screening in the detection of structural and chromosomal abnormalities

FinOHTA, Report 27/2005. Finnish Office for Health Technology Assessment FinOHTA/National Research and Development Centre for Welfare and Health/STAKES. Helsinki, Finland 2005. ISBN 951-33-1796-X. ISSN 1239-6273.

Major congenital anomalies are detected in 2 to 3 out of every 100 births, of which about one third are affected by several major anomalies or a syndrome. There is great variation in the effects of an anomaly on the course of pregnancy or the prognosis for the infant. In many cases, the effects cannot be predicted during the foetal period. Some of the most severe anomalies invariably lead to perinatal death, while others can already be treated during the foetal period or require immediate life-saving treatment after birth. Not all congenital anomalies have a treatment that would significantly improve the quality of life.

The first efforts to detect foetal chromosomal abnormalities, especially trisomy 21 (Down syndrome), were made in the 1970s by starting to offer amniocentesis for older women. As some chromosomal abnormalities affect the level of serum markers in maternal blood, screening for chromosomal abnormalities in mothers of all ages was initiated by examining maternal blood tests. The sensitivity of the screening for chromosomal abnormalities depends on the number of maternal serum markers that are measured and on whether the screening results are combined with the results of early foetal ultrasound scanning (measurement of nuchal translucency). If the test suggests an increased risk of chromosomal abnormality, this needs to be ascertained by amniocentesis, which, however, is associated with a risk of miscarriage.

Development of ultrasound scanning was started in the 1980s in order to facilitate the estimation of the time and method of delivery. Subsequently, ultrasound also became to be used in detecting structural foetal abnormalities. Screening for structural abnormalities is aimed at detecting severe structural abnormalities, although it may also enable the detection of other kinds of anomalies. As used in this report, a severe structural abnormality refers to an anomaly that leads to foetal or perinatal death, or requires surgical procedures to prevent early death or a serious disability. Chances of detecting structural abnormalities vary depending on the scanning equipment, experience of the sonographer, type and severity of the anomaly and the time of screening. The chances increase with the advancement of pregnancy.

A general principle in screening is that there should be an effective, approved treatment for the disease to be screened. Not all severe structural abnormalities can be treated but lead to foetal or perinatal death. Trisomy 13 and 18 almost invariably lead to miscarriage or perinatal death. A major part of trisomy 21 pregnancies are also terminated spontaneously, and part of the births affected by trisomy 21 are stillbirths, and part of them lead to infant death due to the anomalies. However, many trisomy 21 infants survive into adulthood in good health, provided that any problems caused by malformations or dysfunction of the organs are addressed.

There are considerable differences between screening methods. One screening method is not able to detect all abnormalities, and screening may raise suspicions of abnormality even in the case of healthy infants. The method selection criteria include the sensitivity, specificity, safety, costs and practical feasibility of the method. This report looks at the different screening models in the context of Finnish practice, and compares their implementation and results with a situation where no screening is performed. Modelling is used to analyse the shares of abnormalities identified through screening, and the costs of screening. Furthermore, an expert group has analysed the ethical and social dimensions of screening. The report also deals with important factors affecting the quality management of screening organisations.

For maternal screening to detect foetal abnormalities to be successful, its targets should be set clearly. The screening organisation should operate appropriately in terms of both timing and quality, ranging from the first screening test to informing the parents of the results and significance of further testing and of options available for them, and further to supporting the parents' independent decision-making and offering any necessary further treatment. Mothers and families participating in screening for structural and chromosomal abnormalities should be informed of both the targets of the screening and the qualities of the screening method, any options available for them and any risks associated with the different screening stages. Parents should be allowed to make a conscious decision on a voluntary basis concerning their participation. Counselling on screening should be competent and consistent, and adequately available at each screening stage.

Our wish is that the research evidence and expert knowledge presented in this report will provide a basis for a fruitful health-policy discussion on the targets and implementation of foetal screening. Among the targets of screening for foetal abnormalities is to detect severe abnormalities reliably at such an early stage that the decision to terminate the pregnancy is possible; however, not all detected abnormalities are severe. Varying from one municipality to another, the present screening practices do not ensure equality. Accordingly, a uniform national screening system and improvements in the quality of screening should be set as target.

Keyword: maternal screening for structural and chromosomal abnormalities

SISÄLLYS

Esipuhe	3
Kiitokset	5
Tiivistelmä	6
Sammandrag	8
Abstract	10
Kuva-, taulukko- ja liiteluettelo	13
Termit ja lyhenteet	15
1. Johdanto	19
2. Menetelmät	21
3. Kromosomi- ja rakennepoikkeavuudet ja niiden esiintyvyys	24
4. Seulontojen periaatteet ja määritelmät	34
5. Sikiön poikkeavuuksien seulontaan ja tutkimuksiin käytetyt menetelmät	41
6. Seulonnasta tiedottaminen	60
7. Eettiset ja sosiaaliset kysymykset	62
8. Suomen seulontakäytännöt	67
9. Arvio Suomessa toteutettavista seulontamenetelmistä	71
10. Seulonnan kustannusarvio	78
11. Seulonnan laadunohjaus	92
12. Esimerkit seulontamenetelmän valinnan vaikutuksesta kuntatasolla	94
13. Pohdinta	98
14. Yhteenveto ja toimintavaihtoehdot	114
Lähteet	118
Sidonnaisuudet	149

KUVA-, TAULUKKO- JA LIITELUETTELO

Kuvat

1. Epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyys (1/10 000 vastasyntyntä) vuosina 1963–2002	29
2. Downin oireyhtymä: lukumäärä äidin ikävuosien mukaan vuosina 1993–2002	30
3. Sikiövaurioperusteella tehdyt raskaudenkeskeytykset (sikiöiden lukumäärä) raskauden keston (raskausviikot) mukaan vuosina 1993–2002	31
4. Anenkefalian ja spina bifidan esiintyvyys (/10 000 vastasyntyntä) vuosina 1969–2002	32
5. Lisääntynyt niskaturvotus raskausviikolla 12+2	48
6. Kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien ajallinen vertailu	82
7. Seulontaohjelmien avulla löydettyjen poikkeavuuksien määrä ja syntyvät lisäkustannukset / 10 000 raskautta verrattuna tilanteeseen, jossa mitään seulontamenetelmää ei ole käytössä	85
8. Osallistumisprosentin mukainen keskikustannus rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa seulontaan osallistujaa kohden	85
9. Rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontaan osallistuvien keskikustannus kokonaiskustannuksia vaihdeltaessa	88
10. Kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa jatkotutkimuksiin ohjautuvien määrä/ 10 000 synnyttäjää	90
11. Osallistumisprosentin, seulontamenetelmän spesifisyyden sekä jatkotutkimukseen liittyvän riskin vaikutus jatkotutkimuksista aiheutuvien keskenmenojen määrään	90
12. Seulonnan herkkyyden vaihtelun vaikutus kajoavien toimenpiteiden aiheuttamien keskenmenojen määrään / 10 000 seulontaan osallistunutta SURUSS-tutkimuksen mukaan	91

Taulukot

1. Rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksia, joita pyritään löytämään raskaudenaikaisten seulontojen avulla	26
2. Kromosomipoikkeavuuksiin liittyvät pääoireet	27
3. Seulontatestien ominaisuudet	36
4. Tavanomainen seulontatesti koko väestöllä ja korkean riskin ryhmällä	36
5. Erittäin herkkä seulontatesti	37
6. Kaikututkimusseulonnassa tutkittavat sikiön rakenteet	41
7. Trisomia 21 -oireyhtymän seulontamenetelmien spesifisyyden vertailu eri herkkyytasoilla Englannin synnyttäjien ikäjakauman mukaisesti, tulokset SURUSS-tutkimuksesta	47
8. Näytteenottomenetelmien erot sikiön kromosomitutkimuksessa	53
9. Trisomia 21 -oireyhtymän esiintyminen eri raskausviikoilla eri-ikäisten naisten raskauksissa	56
10. Yli 35-vuotiaiden osuus synnyttäjistä Suomessa vuosina 1982–2003	57

11. Ulkomaiset kustannusvaikuttavuusarviot	58
12. Sairaaloiden tarjoamat seulontamenetelmät vuonna 2002	67
13. Mallinnuksessa käytetyt todennäköisyydet	81
14. Ennen raskausviikkoa 24 tapahtuvien kromosomi- ja rakennepoikkeavuusseulontojen kustannusanalyysi verrattuna tilanteeseen, jossa mitään seulontaa ei ole käytössä	86
15. Rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien kokonaiskustannusten herkkyysanalyysi	87
16. Sikiön poikkeavuuksien seulontaan liittyvät tärkeimmät eettiset erityispiirteet	112

Liitteet

1. Epämuodostumien ja kromosomipoikkeavuuksien kuvaukset	124
2. Raportissa käytettyjen rekisterien kuvaus	135
3. Epämuodostumat ja sikiövaurioperusteella tehdyt raskaudenkeskeytykset 1993–2002	137
4. Laki raskauden keskeyttämisestä ja sikiöperusteella tehtävät raskaudenkeskeytykset	139
5. Yksikkökustannukset	141
6. Päätöspuumallit	142
7. Seulontaorganisaation laadunvalvonta	147

TERMIT JA LYHENTEET

AFP	Alfa-fetoproteeini, yksi seerumiseulonnan merkkiaineista
β -hCG	Koriongonadotropiini eli istukkaperäinen raskaudenaikainen hormoni, yksi seerumiseulonnan merkkiaineista
Elävänä syntynyt	Vastasyntynyt, joka raskauden kestosta riippumatta synnyttyään hengittää tai osoittaa muita elonmerkkejä, kuten sydämenlyöntejä, napanuoren sykintää tai tahdonalaisten lihasten liikkeitä riippumatta siitä, onko istukka irtaantunut tai napanuora katkaistu (katso synnytyksen määritelmä)
Epämuodostuma	Merkittävä synnynnäinen rakenteellinen poikkeavuus tai kromosomipoikkeavuus
Epämuodostumatapaus	Elävänä tai kuolleena syntynyt lapsi taikka itsensä tai keinotekoisesti abortoitunut sikiö, jolla on todettu ainakin yksi merkittävä synnynnäinen epämuodostuma
Estrioli	Yksi seerumiseulonnan merkkiaineista
FISH-tutkimus	Fluorescence in situ hybridization. Tutkimus, jossa käytetään valittuja kromosomispesifisiä koettimia solujen kromosomiston tutkimukseen tai suurten geenipoikkeavuuksien (ns. mikro-deleetiot) toteamiseen.
Herkkyys	Testin kyky tunnistaa etsitty tila, testin herkkyys eli sensitiivisyys
Herkkyysanalyysi	Vaihdellaan päätöspuumallin kriittisten muuttujien (esim. osallistumisprosentti, menetelmän herkkyys) arvoja, jotta saadaan parempi arvio mallintamisen tuloksen luotettavuudesta
Imeväiskuolleisuus	Alle vuoden iässä kuolleet tuhatta elävänä syntyntä lasta kohden
Inhibiini-A	Sikiön ja istukan erittämä kasvutekijä, yksi seerumiseulonnan merkkiaineista

Inkrementaalinen kustannus	Rajakustannus, eli yhden lisävaikuttavuusyksikön tuottamisen kustannus
Istukkanäyte	Istukasta vatsanpeitteiden läpi otettava näyte, josta voidaan tutkia mm. sikiön kromosomit
Kajoava toimenpide	Diagnostinen tai hoitoon liittyvä toimenpide, jossa tehdään ihoon viilto, punktoidaan tai tunkeudutaan muuten kehon onteloihin. Tässä raportissa istukka- tai lapsivesinäytteen otto.
Keskenmeno	Raskauden spontaani päättyminen, joka ei täytä synnytyksen määritelmää, tai sikiön spontaani kohdunsisäinen kuolema ja siihen liittyvä ihmisen toimenpitein aikaansaatua raskauden päättyminen ennen 23. raskausviikon alkua (< 22+0)
Kromosomi	Ihmisellä on normaalisti jokaisessa solussaan 46 kromosomia eli 23 kromosomiparia (kromosomiparit 1-22 ja sukukromosomit X ja Y)
Kromosomimosaikismi	Jos kromosomipoikkeavuus esiintyy vain osassa soluja, puhutaan kromosomimosaikismista. Tällaiset aiheuttavat yleensä lievempiä oireita kuin kaikissa soluissa oleva kromosomipoikkeavuus, mutta oirekuvan vaikeutta on mahdoton ennustaa
Kustannus- vaikuttavuusanalyysi	Taloudellisen arvioinnin menetelmä, jossa vaihtoehtoisia toimintatapoja vertaillaan niistä seuranneiden kustannusten ja vaikuttavuuden suhteen
Kuolleena syntynyt	Sikiö tai vastasyntynyt, jolla syntyessään ei todeta elävänä syntyneen elonmerkkejä ja jonka syntymätapahtuma täyttää synnytyksen määritelmän (katso synnytyksen määritelmä)
Lapsivesinäyte	Kaikututkimusohjauksessa äidin vatsapeitteiden läpi otettava näyte lapsivedestä, jossa olevia sikiön soluja viljellään kromosomitutkimusta varten. Lapsivedestä voidaan tutkia myös muita poikkeavuuksiin liittyviä merkkiaineita (esim. AFP)
Löydetty poikkeavuus	Kustannusarviossa käytetty päätemuuttuja seulonnan tavoitteelle eli löydetty vaikea rakennepoikkeavuus ja/tai kromosomipoikkeavuus

Marker-kromosomi	Kromosomitutkimuksessa havaittavaa pientä ylimääräistä ja usein tarkemmin tunnistamatonta kromosomimateriaalin palasta kutsutaan marker-kromosomiksi. Niiden vaikutusta esim. syntyvään lapseen on vaikea arvioida: tilanne vaihtelee oireettomuudesta vaikeaan vammaisuuteen
Negatiivinen seulontalöydös	Normaalitulos (etsityn tilan todennäköisyys pieni)
Niskaturvotusseulonta, NT	Sikiön niskaturvotuksen mittaaminen kaikututkimuksella raskausviikoilla 10–13
PAPP-A	Istukkaperäinen valkuaisaine, yksi seerumiseulonnan merkkiaineista
Perinataalikuolleisuus	Kuolleena syntyneiden ja ensimmäisen elinviikon aikana (<7 vrk iässä) kuolleiden lasten määrä tuhatta syntynyttä kohden
Positiivinen seulontalöydös	Seulontanäytteen tulos osoittaa kohonnutta riskiä poikkeavuuteen, aihe jatkotutkimuksiin
Päätöspuu-malli	Tietokoneohjelma, jossa yksilön kulku seulontaorganisaatiossa voidaan mallittaa tutkimukseen, tilastoihin ja asiantuntija-arvioihin perustuvien todennäköisyyksien avulla
Rakennepoikkeavuuksien seulonta	Yleensä raskausviikoilla 18–20 (vaihtelu 16–22) tehty kaikututkimus, jonka tavoitteena on sikiön vaikeiden rakennepoikkeavuuksien tunnistaminen
Raskaudenkeskeytys	Lääketieteellisin toimenpitein käynnistetty raskauden päättymisen, joka ei täytä synnytyksen määritelmää ja jossa sikiön ei tiedetä kuolleen kohtuun ennen keskeyttämistoimenpidettä
Raskausviikko	Aika viimeisten kuukautisten ensimmäisestä vuotopäivästä tutkimushetkeen, ilmoitetaan täysinä viikkoina+päivinä (esim. 12+3)
Riski	Tiettyyn tapahtumaan liittyvä todennäköisyys, jonka suuruus voidaan ilmaista
Riskilaskentaohjelma	Tietokoneohjelma, jolla arvioidaan raskaana olevan naisen riski synnyttää lapsi, jolla on esim. trisomia 21.

Riskiluku	Tässä raportissa tietokoneohjelman ilmoittama arvio, kuinka suuri riski naisella on synnyttää lapsi, jolla on 21-trisomia. Seulontatutkimuksissa yleisenä raja-arvona pidetään 1:250 tutkimusajan kohtana.
Riskiraja	Seulonnassa asetettu riskiluvun raja-arvo, jota korkeampi tai matalampi riskiluku tulkitaan poikkeavaksi
Seerumiseulonnat	Kromosomipoikkeavuuksien tunnistamiseksi kehitetyt seulontamenetelmät, joissa tutkitaan sovitut merkkiaineita raskaana olevan naisen verestä
Sensitiivisyys	Testin kyky tunnistaa etsitty tila, testin herkkyys
Spesifisyys	Testin kyky tunnistaa terveet seulontaan osallistujat
Synnytys (syntynyt lapsi)	Vähintään 22 raskausviikon ($\geq 22+0$ rvk) ikäisen tai vähintään 500 gramman (≥ 500 g) painoisen sikiön tai lapsen syntymiseen johtava tapahtuma. 22–23 raskausviikolla ($\leq 24+0$ rvk) Terveysturvakeskuksen luvalla tehty raskaudenkeskeytys ei ole synnytys.
Teratogeeni	Ulkoinen tekijä, joka saattaa häiritä sikiön kehitystä ja aiheuttaa sikiövaurioita
Trisomia	Kromosomipoikkeavuus, jossa sukusolun muodostumisen yhteydessä sukusoluun ja siten uuden yksilön jokaiseen soluun tulee yksi ylimääräinen kromosomi. Kussakin solussa on siten tätä kromosomia normaalin kahden sijasta kolme. Yleisimpiä ovat kromosomien 21, 18 ja 13 trisomiat.
Ultraäänitutkimus, UÄ	Kaikututkimus, kaikukuvaus
Väärä negatiivinen seulontalöydös	Seulonnassa negatiiviseksi eli normaaliksi todettu löydös henkilöllä, jolla myöhemmin todetaan etsitty tauti
Väärä positiivinen seulontalöydös	Seulonnassa positiiviseksi eli poikkeavaksi todettu löydös tilanteessa, jossa jatkotutkimuksissa ei todeta etsittyä tautia/tilaa

Sikiön kromosomipoikkeavuuksien tutkiminen ja niiden seulonnan kehittäminen käynnistyi 1970-luvulla. Sikiön kromosomipoikkeavuuksien riski kasvaa äidin iän myötä, ja aluksi sikiön kromosomien tutkintaa tarjottiin vain iäkkäimmille raskaana oleville naisille. Suomessa sikiön kromosomien tutkiminen äidin iän perusteella aloitettiin 1977 HYKS:n Naistenklinikan sikiötutkimusyksikössä. Sittemmin on opittu tunnistamaan varsinaisen etsitävän tilan, kromosomipoikkeavuuden, seurannaisilmiöitä raskaana olevan naisen verestä mitattavien merkkiaineiden avulla. Erilaisten biokemiallisten merkkiaineiden yhdistelmien avulla on kehitetty menetelmiä, joiden avulla kromosomipoikkeavuuksien seulontaa voidaan nykyään tarjota kaikille raskaana oleville naisille (1). Biokemiallinen seulonta voidaan yhdistää myös ultraäänitutkimusten tuloksiin. Kehitys onkin johtanut hyvin monenlaisiin kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmiin, joiden herkkyydessä ja spesifisyydessä on huomattavia eroja.

Ultraäänitutkimus otettiin varsin nopeasti käyttöön sikiön kasvun ja voinnin seurantaan soveltuvana menetelmänä. Ultraäänilaitteiden kehittyessä kuvan tarkkuus parani ja sikiön rakenteiden tutkiminen mahdollistui. Laajempaan rakennepoikkeavuuksien seulontakäyttöön ultraäänitutkimus otettiin jo 80-luvulla (2, 3). Rakennepoikkeavuuksien tunnistamisen herkkyyks riippuu tutkijan kokeneisuudesta, laitteen ominaisuuksista, epämuodostuman tyypistä ja raskauden kestosta tutkimushetkellä. Kaikkia rakennepoikkeavuuksia ei pystytty optimaalisissakaan olosuhteissa tunnistamaan.

Suomessa kunnat saavat itsenäisesti päättää, millaisia ei-lakisääteisiä seulontoja asukkaalle tarjotaan. Tämä on johtanut tilanteeseen, jossa sikiöiden kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulontamenetelmät vaihtelevat huomattavasti eri kuntien välillä, jopa saman sairaanhoitopiirin sisällä. Vuonna 2003 FinOHTAlle tuli kahdelta taholta toivomus selvittää sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontojen vaikuttavuutta. Suomen Gynekologiyhdistyksen hallitus piti tätä tarpeellisena, ja Kuopion kaupungista tiedusteltiin samoin mahdollisuutta saada aiheesta menetelmäarvio. Samaan aikaan asiasta oli keskusteltu myös Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä, joka oli suunnitellut tekevänsä aiheesta oman selvityksen.

Keväällä 2004 käynnistettiin FinOHTAn sekä HUS-piirin Naistensairaalan yhteistyönä arviointihanke. Tavoitteeksi asetettiin koota Suomen oloihin soveltuva tieto raskauden ajan seulontamenetelmistä, joiden avulla voidaan etsiä sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksia. Aikataulu valittiin siten, että kunnat voisivat hyödyntää tietoa omissa päätöksissään vuoden 2006 budjettia laatiessaan. Tavoitteena oli myös, että sosiaali- ja terveysministeriön seulontatyöryhmä voi käyttää tietoa mahdollisten kansallisten linjausten pohjana.

Tämä raportti tiivistää uusimman tiedon sikiöiden rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontamallien sensitiivisyydestä, spesifisyydestä sekä haittavaikutuksista. Selvityksessä esitetään myös tietoja rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien ilmaantuvuudesta Suomessa, Suomen raskauden keskeyttämistä koskevan lainsäädännön sisällöstä sekä sikiöiden seulontoihin liittyvistä eettisistä erityispiirteistä. Raportissa ei oteta kantaa siihen, onko raskauden keskeyttäminen Suomessa seulottavien poikkeavuuksien osalta eettisesti oikein.

Kolmen erilaisen kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmän avulla esitetään seulontamenetelmän valinnan vaikutukset seulonnan toteuttamisen ajankohtaan, seulonnalla todettavien poikkeavuuksien määrään ja seulonnasta aiheutuviin mahdollisiin haittoihin. Mallintamisen avulla on myös arvioitu sekä kromosomipoikkeavuuksien että vaikeiden rakennepoikkeavuuksien seulonnasta aiheutuvat kustannukset niin seulottua raskaana olevaa naista kuin löydettyä poikkeavuutta kohden. Seulonnan kustannushyötyä ei raportissa tarkastella.

Yhteiskunnan varoin tarjottavassa seulonnassa on aina kyse myös arvoista sekä terveydenhuollon toimien valinnasta. Sikiön poikkeavuuksien seulonnassa on tärkeä tunnistaa seulonnan tavoitteet sekä väestön odotukset seulontamenetelmien luotettavuuden ja turvallisuuden suhteen. Tämä selvitys antaa moniulotteista tietoa, jota voidaan hyödyntää sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulonnan menetelmiä valittaessa.

Olemme määritelleet epämuodostuman WHO:n kansainvälisen tautiluokituksen (ICD-10) (4) mukaisesti tarkoittamaan sekä rakenteellisia poikkeavuuksia että kromosomipoikkeavuuksia. Tässä raportissa seulonnan tavoitteeksi on asetettu vaikeiden rakennepoikkeavuuksien sekä kromosomipoikkeavuuksista 21-, 18- ja 13- trisomioiden seulonta. Tarkemmat määritelmät esitetään kappaleessa 4. Epämuodostumien yleiset esiintyvyydet perustuvat Suomen epämuodostumarekisterin tietoihin vuosilta 1993–2002.

Raporttiin on pyritty tiivistämään viimeisin tieto eri seulontamenetelmien vaikuttavuudesta ja haitoista. Lähdekirjallisuutta etsittiin tekemällä kirjallisuushaut Health Technology Assessment (HTA), Cochrane- ja DARE-tietokannoista hakusanoilla 'prenatal screening', 'prenatal diagnosis', 'ultrasound', 'effectiveness' ja 'cost'. Näin löydetty uusimmat HTA-raportit valittiin raportin ensisijaisiksi tietolähteiksi.

Kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien ominaisuuksien lähdekirjallisuutena on käytetty Waldin ym. 21-trisomia-seulontaan käytettävien menetelmien vaikuttavuudesta tekemää SURUSS-tutkimusta (serum, urine and ultrasound screening study) (1). Tämä prospektiivinen tutkimus toteutettiin Englannissa monikeskustutkimuksena. Tutkimukseen osallistui 47 053 raskaana olevaa naista, joiden ensikäynti neuvolassa oli 8.-14. raskausviikolla. Kaikki naiset, joiden ensikäynti oli 9.-13. raskausviikolla, antoivat veri- ja virtsanäytteen ja lisäksi sikiön niskaturvotus mitattiin ultraäänitutkimuksen avulla. Kaikki naiset antoivat lisäksi verinäytteen 14.–20. raskausviikolla. Verinäytteistä analysoitiin seerumin merkkiaineet alfa-fetoproteiini (AFP), koriongonadotropiini (hCG), konjugoimaton estrioli (uE3), istukkaperäinen valkuaisaine A (PAPP-A), vapaa β -hCG ja inhibiini-A. Virtsasta mitattiin invasiivisten trofoblastisolujen -vasta-aine (ITA) ja hCG:n β -ketjun keskeisin hormoniaalue, kokonais-hCG ja vapaa β -hCG. Tässä tutkimuksessa arvioitiin yksittäisten merkkiaineiden sekä niiden erilaisten yhdistelmien ominaisuuksia (seulonnan herkkyys, väärin positiivisten määrä). Äidin ikä ja raskauden kesto otettiin arvioinnissa huomioon. Tämän tutkimuksen tuloksia voidaan pitää luotettavampana vertailtaessa eri seulontamenetelmien ominaisuuksia kuin kahdesta tai useammasta eri aineistosta koostuvien tutkimuksien vertailuja. Tämän vuoksi raportissa käytetyt tiedot kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien ominaisuuksissa perustuvat SURUSS-raportin tuloksiin. On kuitenkin huomattava, että kansalliset tekijät (raskaana olevien naisten ikärakenne, seulojien koulutus ja kokemus sekä ultraäänilaitteiden ominaisuudet) voivat vaikuttaa seulontamenetelmien ominaisuuksiin. Raportin tuloksia on sittemmin kritisoitu ja Englannin seulontakomitean kommentit (5, 6) on otettu huomioon.

Rakennepoikkeavuuksien seulonnan vaikuttavuuden arviointi perustuu kahteen julkaistuun systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen (7, 8), joita on

täydennetty uudemmillä alkuperäisjulkaisuilla. Brickerin ym. (7) raportissa on tehty laaja systemaattinen kirjallisuuskatsaus raskaudenaikaisen rutiini-ultraäänitutkimuksen vaikutuksista sekä seulontaan osallistuvien raskaana olevien naisten mielipiteistä. Raportti sisältää myös alkuperäistutkimuksen, jossa selvitettiin 2-vaiheiseen ultraääniseulontaan (alkuraskaudessa tehty sikiön elinkelpoisuuden määrittäminen ja 19.–20. viikolla tehty rakennetutkimus) liittyviä tekijöitä, jotka eivät tulleet kirjallisuuskatsauksessa esille, mutta jotka tulisi ottaa huomioon ultraääniseulonnan vaikutuksia ja seulontajärjestelmää arvioitaessa. Tutkimus tehtiin Liverpoolin naistenlinikalla ja siihen osallistui 1 281 raskaana olevaa naista. Raportti sisältää myös kustannusvaikuttavuuden mallintamisen. Ritchien ym. (8) raportti koostuu samoin laajasta systemaattisesta kirjallisuuskatsauksesta sekä eri asiantuntijoiden antamista lisäselvityksistä. Tämän raportin tavoitteena oli selvittää Skotlannissa toteutettava kustannustehokkain ultraääniseulonnan malli.

Seulonnan psykologisten vaikutusten arviointi perustuu julkaistuun systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen vuodelta 2004 (9). Raporttiin on kerätty kaikki julkaisut, jotka käsittelevät geneettisten tautien (sisältää myös kromosomipoikkeavuudet) seulontaa joko raskauden aikana tai vastasyntyneisyysvaiheessa ja joissa vastaajina toimivat vanhemmat. Lisäksi olemme etsineet aihepiiristä julkaistuja kotimaisia tutkimuksia sekä uudempiä ulkomaisia julkaisuja.

Kirjallisuushakuja on täydennetty aihekohtaisilla viitehauilla erityiskysymysten ratkaisemiseksi. Aihekohtaisissa kirjallisuushauissa hakusanoina käytettiin mm. 'twin pregnancy', 'monochorionic', 'placenta previa', 'gestational age', 'post-term pregnancy', 'third trimester and ultrasound or sonography', 'miscarriage' ja 'miscarriage and Down syndrome'. Puuttuvaa tietoa etsittiin myös löydettyjen artikkeleiden lähdeluetteloiden kautta. Suomalaisia tutkimuksia eri seulontamenetelmien vaikuttavuudesta, haitoista ja hyväksynnästä etsittiin myös kotimaisista tietokannoista.

Asiantuntijaryhmä seuraa oman työnsä puolesta aktiivisesti sekä julkaistuja että käynnissä olevia tutkimuksia, joten tämän raportin kannalta merkittävien uusien tutkimustulosten arvioitiin tulleen raportissa huomioiduiksi.

Oulun yliopiston opinnäytetyötä Suomen seulontakäytännöistä (10) on käytetty kuvaamaan nykyistä tilannetta, ajan tasalla oleva tietoa ei ollut käytettävissä. Asiantuntijaryhmä arvioi, että kyseinen selvitys on riittävä kuvaamaan tämänhetkistä käytäntöjen variaatiota.

Löydettyjen tieteellisten tutkimusten sekä asiantuntijanäkemyksen pohjalta arvioitiin erilaisten seulontamenetelmien vaikutukset ja toteutumismahdollisuudet Suomessa. Seulonnasta aiheutuvien kustannusten ja vaikutusten arviointi tehtiin mallintamalla. Syntymärekisteristä ja epämuodostumarekisteristä saatiin kustannusvaikuttavuusarviossa tarvitut tilastotiedot.

Kustannusarvioon valittujen kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien ominaisuudet pohjautuvat Englannin seulontakomitean 2003 valitsemiin menetelmiin (11) ja laskelmissa on käytetty SURUSS-tutkimuksen tuloksia (1). Rakennepoikkeavuuksien ultraääniseulonnan spesifisyys pohjautuu asiantuntijaryhmän arvioon ja menetelmän sensitiivisyys tutkimustietoon. Kustannustiedot perustuvat suomalaisten terveydenhuollon tuottajien ilmoittamiin yksikkökustannuksiin sekä niiden puuttuessa asiantuntija-arvioihin.

KROMOSOMI- JA RAKENNEPOIKKEAVUUDET JA NIIDEN ESIINTYVYYS

Epämuodostumat ovat vaikeasti rajattavissa oleva osa sikiövaurioiden käsitettä (12). WHO:n kansainvälisen tautiluokituksen (ICD-10) (4) mukaan synnynäisiin poikkeavuuksiin eli epämuodostumiin katsotaan kuuluviksi sekä synnynäiset rakenteelliset poikkeavuudet (epämuodostumat ja epämuotoisuudet) että kromosomipoikkeavuudet. Kromosomipoikkeavuuksien aiheuttamiin oireyhtymiin liittyy usein myös rakennepoikkeavuuksia. Epämuodostumat eroavat toisistaan epämuodostumatyyppin, syntyajankohdan ja -mekanismin, vaikeusasteen, ennusteen ja aiheuttavan tekijän eli etiologian suhteen.

Synnynäiset kromosomipoikkeavuudet saavat tavallisimmin alkunsa kusuolujen jakaantumisessa tai hedelmöityksessä tapahtuneen häiriön seurauksena eli jo ennen varsinaisen raskauden alkamista. Alkionkehityksen aikana yksittäisessä solussa voi myös tapahtua kromosomimutaatio, joka periytyy vain tämän solun jälkeläisiin. Tämä johtaa mosaikismiin eli kahteen geneettisesti erilaiseen solulinjaan yksilön kudoksissa (13).

Sikiö on herkimmillään ulkoisten tekijöiden aiheuttamille vaurioille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana noin 3.-8. viikolla hedelmöitymisestä, jolloin eri elimet pääsääntöisesti kehittyvät ja rakenteelliset epämuodostumat syntyvät (12). Rakenteellisten poikkeavuuksien syntyajankohdassa on huomattavaa vaihtelua eri elinten kehitysaikataulun mukaisesti.

Varsin suuri osa varhaisista ihmisalkioista ja sikiöistä on rakenteellisesti ja/tai kromosomistoltaan poikkeavia, ja useimmiten raskaus keskeytyy tällöin hyvin varhain, usein jo ennen kuin raskautta on ennätetty varmistaa. Myöhemminkin spontaanisti abortoituvilla sikiöillä on selvästi enemmän epämuodostumia kuin elävänä syntyneillä lapsilla.

Kromosomipoikkeavuuksista ja vaikeista rakenteellisista epämuodostumista osa voidaan seuloa ja diagnosoida jo ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Suurin osa epämuodostumista ja muista synnynäisistä poikkeavuuksista todetaan kuitenkin vasta lapsen synnyttyä tai imeväisiässä. Sisäelinten epämuodostumat havaitaan usein vasta myöhemmin. Monet oireyhtymät tunnistetaan vasta lapsen kehityksen myötä, kun kokonaiskuva tarkentuu ja osataan tehdä diagnoosin varmistavat tutkimukset.

Kromosomipoikkeavuuksien ja rakenteellisten epämuodostumien vaikeusaste voi vaihdella kuolemaan johtavasta sellaiseen, jota voidaan pitää myös normaalin kehityksen vaihteluna. Kansainvälisen käytännön mukaan epämuodostumat jaetaan merkittäviin (major anomaly) ja lieviin (minor anomaly). Merkittävistä epämuodostumista puolestaan osa on vaikeita (severe/serious).

anomaly). Vaikealla epämuodostumalla tarkoitetaan tässä raportissa sellaista poikkeavuutta, joka väistämättä johtaa sikiön tai vastasyntyneen kuolemaan tai jonka kohdalla varhaisen kuoleman tai vaikean vammautumisen estäminen edellyttää kirurgisia toimenpiteitä (esimerkiksi vaikeat sydämen rakennepoikkeavuudet ja selkärankahalkio, spina bifida). Osa vaikeasti epämuodostuneista lapsista menehtyy hoidosta huolimatta ensimmäisten elinviikkojen aikana tai myöhemmin imeväisiässä.

Suurin osa rakenteellisista epämuodostumista on yksittäin esiintyviä poikkeavuuksia. Noin kolmasosassa tapauksista sikiöllä/lapsella on useita merkittäviä eri elinryhmien rakenteellisia epämuodostumia (moniepämuodostumat) tai epämuodostumat liittyvät osana johonkin oireyhtymään.

Hieman yli kolmanneksen epämuodostumista tiedetään aiheutuvan perintöaineksen poikkeavuuksista. Kromosomipoikkeavuudet ovat taustalla 3-8 prosentissa tapauksista, yhden perintötekijän eli geeniparin mutaatio 10 prosentissa ja monitekijäinen periityminen noin 30 prosentissa tapauksista. Alle 10 prosentissa tapauksista aiheuttajana on jokin tunnistettava ulkoinen tekijä. Epämuodostumien syyt jäävät täten tuntemattomiksi yli puolessa tapauksista. Arvellaan kuitenkin, että suurimmassa osassa tapauksista sekä perintötekijöillä että ulkoisilla tekijöillä on osuutta epämuodostumien synnyssä.

Taulukossa 1 on esitetty tavallisimmat vaikeat, usein vastasyntyneen henkeä uhkaavat rakenteelliset epämuodostumat ja tavallisimmat kromosomipoikkeavuudet, jotka voidaan luotettavasti tunnistaa raskauden aikana kaikututkimuksen tai sikiön kromosomitutkimuksen avulla. Tärkeimpien rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien tarkemmat kuvaukset ovat liitteessä 1. Vaikeisiin epämuodostumiin kuuluu lisäksi suuri joukko harvinaisia rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksia, joita ei ole tässä raportissa tarkemmin esitetty.

Seulonnoissa todettavista kromosomipoikkeavuuksista erityisesti trisomiat 13 ja 18 ovat vaikeita ja aiheuttavat yleensä lapsen menehtymisen vastasyntyneisyysvaiheessa. 21-trisomiaan (Downin oireyhtymä) liittyy sekä merkittävä sikiöaikainen että imeväiskuolleisuus, mutta syntyneistä lapsista suurella osalla kromosomipoikkeavuus ei edellytä välitöntä elämää ylläpitävää hoitoa (14). Tämän vuoksi 21-trisomia yleensä mielletään merkittäväksi mutta ei vaikeaksi epämuodostumaksi, joskin osalla sikiöistä ja vastasyntyneistä on kiistatta vaikea moniepämuodostumaoireyhtymä. Vastaavaa vaikeusasteen vaihtelua (merkittävä–vaikea) todetaan monissa muissakin epämuodostumissa (esimerkiksi hermostoputken sulkeutumishäiriöt).

Kromosomipoikkeavuuksien seulonnan jatkotutkimuksissa voi löytyä myös muita kromosomipoikkeavuuksia, jotka voivat olla edellä mainittuja vaikeampia tai lievempiä. Taulukossa 2 on kuvattu merkittävimpiin raskauden ajan seulonnoissa löytyviin kromosomipoikkeavuuksiin liittyviä tyyppioireita.

Taulukko 1. Rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksia, joita pyritään löytämään raskaudenaikaisten seulontojen avulla

1. Keskushermoston epämuodostumat
 - hermostoputken sulkeutumishäiriöt (NDT, neural tube defect)
 - aivottomuus (anenkefalia)
 - aivotyrä (enkefaloseele)
 - selkärankahalkio (spina bifida)
 - etuaivojen jakautumattomuus (holoprosenkefalia)
 - vesipäisyys (hydrokefalia)
2. Munuaisten ja virtsateiden poikkeavuudet
 - molempien munuaisten puuttuminen (bilateraalinen munuaisagenesia)
 - munuaisten rakkulasairaudet
 - virtsaputken takaosan umpeuma tai läppä (uretra-atresia)
3. Vatsanpeitteiden sulkeutumishäiriöt
 - vatsahalkio (gastroskiisi)
 - muut laajat vatsanpeitteiden puutokset
 - napanuoratyry (omfaloseele)
 - palleatyry (diafragmahernia)
4. Sydämen epämuodostumat
 - yhteinen valtimorunko (truncus arteriosus)
 - valtasuonten transpositio (TGA)
 - valtasuonten lähtö oikeasta kammioista (DORV)
 - kolmiliuskaläpän umpeuma (tricuspidaaliatresia)
 - vajaakehittyneen vasemman sydänpuoliskon oireyhtymä (HLHS)
 - vajaakehittyneen oikean sydänpuoliskon oireyhtymä (PA + IVS)
5. Kromosomipoikkeavuudet
 - 21-trisomia (Downin oireyhtymä)
 - 18-trisomia (Edwardsin oireyhtymä)
 - 13-trisomia (Patauin oireyhtymä)
6. Muut sikiön poikkeavuudet
 - kaksosraskaudessa esiintyvä fetofetaalitransfuusio-oireyhtymä
 - vaikeat epämuodostumaoireyhtymät
 - vaikea varhainen sikiön kasvuhäiriö
 - muut edellä mainitsemattomat poikkeavuudet (esim. suuret raajapuutokset)

Taulukko 2. Kromosomipoikkeavuuksiin liittyvät pääoireet

Seulonnoilla löytyvät kromosomipoikkeavuudet	Kuoleman riski	Kasvun hidastuma	Rakenteellisia poikkeavuuksia	Kehitysvamma
21- trisomia (Downin oireyhtymä)	+ / –	X	X / –	X
18- trisomia (Edwardsin oireyhtymä)	+	XX	X / –	XX
13- trisomia (Patauin oireyhtymä)	+	X / –	XX	XX
triploidia	++	XX	X	
45,X (Turnerin oireyhtymä)	+ / –	X	X / –	–
47, XXX	–	–	–	X / –
47, XXY (Klinefelterin oireyhtymä)	–	–	–	–
47, XYY	–	–	–	–
sukukromosomimosaiikit	–	–	X / –	–
mosaiikki +i(12p) (Pallister-Killianin oireyhtymä)	+ / –	–	X	XX
balansoitumattomat translokaatiot	+ / –	X / –	X / –	X
ylimääräiset marker-kromosomit	+ / –	X / –	X / –	X / –

Selvitys

++	johtaa aina kuolemaan	XX	huomattava
+	valtaosa kuolee sikiöaikana, loput syntymän jälkeen	X	lievä
+ / –	suuri osa kuolee sikiöaikana, harvat enää syntymän jälkeen	X / –	osalla on
–	ei poikkeavaa kuolleisuutta	–	ei

Epämuodostumien esiintyvyys

Epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyys on pysynyt melko samansuuruisena viime vuosikymmenien aikana eri puolilla maailmaa. Havaitut alueelliset tai aikaan liittyvät esiintyvyyden erot ja muutokset ovat useimmiten olleet selitettävissä epämuodostumien seurantamenetelmien ja rekisteröintitapojen, synnyttävien naisten määrän ja ikäjakauman, erilaisten väestömuutosten, ravitsemustilanteen, lainsäädännön, parantuneen diagnostiikan yms. seikkojen eroilla. Eri epämuodostumatyyppien esiintyvyydessä tiedetään myös olevan todellisia väestöryhmien välisiä ja alueellisia eroja. Vaikka epämuodostumien esiintyvyys on pysynyt tasaisena, epämuodostumien suhteellinen osuus lasten sairautta ja kuolleisuutta aiheuttavina tekijöinä on kehittyneissä maissa lisääntynyt muiden raskauteen, synnytykseen ja imeväisikään liittyvien terveysriskien, ravitsemusongelmien ja infektioiden vähetessä.

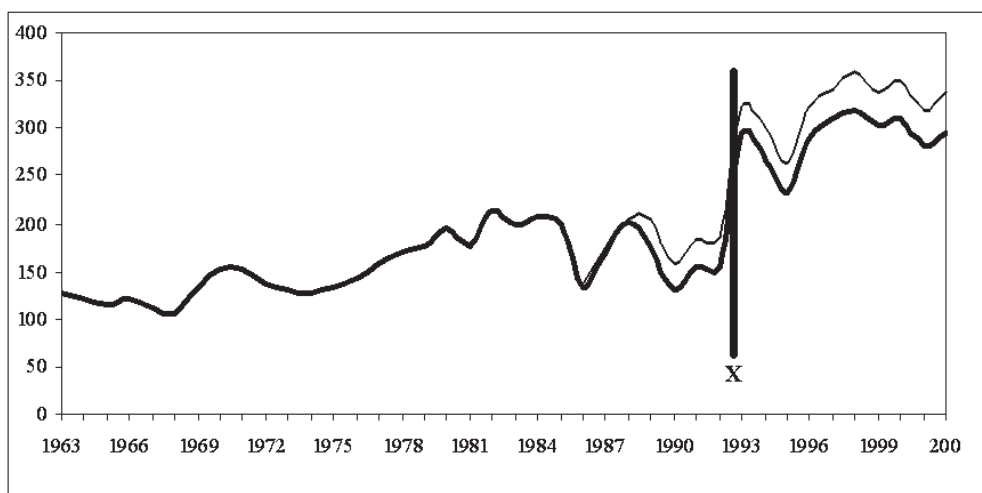
Merkittäviä epämuodostumia todetaan yleensä 2–3 prosentilla vastasyntyneistä (200–300/10 000 vastasyntyntä); heistä noin joka kolmannella todetaan useita merkittäviä epämuodostumia tai jokin oireyhtymä. Vastasyntyneistä noin 0,6 prosentilla (60/10 000) voidaan todeta kromosomipoikkeavuus, mutta vain osalla heistä tämä poikkeavuus on sellaisessa muodossa, että se aiheuttaa rakenteellisia epämuodostumia tai muita lapsen elämänlaatuun vaikuttavia oireita.

Sikiöaikana ja vastasyntyneillä todettavien epämuodostumien esiintyvyyteen vaikuttavat epämuodostumia aiheuttavien tekijöiden (teratogeenit) lisäksi synnyttäjien kohoava keski-ikä ja iäkkäämpien synnyttäjien osuus, raskaudenaikaiset seulonnat ja sikiödiagnostiikka sekä sikiön löydösten perusteella tehdyt raskaudenkeskeytykset. Epämuodostumien syntyyn ennaltaehkäisevästi vaikuttavat yleinen terveysinformaatio ja neuvonta, parantunut ravitsemus ja yhteiskunnan erilaiset lisääntymistä ja sikiötä suojaavat säädökset ja toimenpiteet, kuten äitiyshuolto ja erityisäitiyspäiväraha.

Stakesin syntymärekisterissä (ks. liite 2) on vuodesta 1987 alkaen tietoja kaikista Suomessa synnyttäneistä äideistä ja syntyneistä lapsista. Syntyvyys kasvoi 1980-luvun lopulla ja se oli korkeimmillaan vuonna 1992 (66 950 lasta). Sen jälkeen syntyvyys laski jyrkästi, mutta se on viime vuosina jälleen hieman noussut. Vuonna 2003 maassamme oli 55 789 synnyttäjää ja lapsia syntyi 56 633.

Stakesin epämuodostumarekisteriin (ks. liite 2) on kerätty vuodesta 1963 lähtien tietoja sekä syntyneillä lapsilla että sikiöillä todetuista epämuodostumista. Vuonna 1993 epämuodostumarekisterin toimintaa uudistettiin. Sairaaloiden parantuneen ilmoittamisen ja rekisterin oman aktiivisuuden seurauksena epämuodostumatapauksien esiintyvyys nousi rekisterin tilastoissa jyrkästi 1990-luvun alussa, vaikka todellinen esiintyvyys ei muuttunutkaan (kuva 1).

Vuosina 1993–2002 maassamme todettiin merkittäviä epämuodostumia 1 500–1 900:lla (keskimäärin 1 734:lla) vastasyntyneellä lapsella vuosittain. Epämuodostumatapauksien esiintyvyys syntyneillä lapsilla oli siten näinä vuosina keskimäärin 290/10 000 (2,9 %). Epämuodostumien kokonaisesiintyvyys (syntyneet ja raskaudenkeskeytykset) on ollut keskimäärin 325/10 000 (3,3 %). Vuosittain tehtiin vähän yli 200 raskaudenkeskeytystä sikiöllä todettujen epämuodostumien vuoksi, vähän yli 20 keskeytystä sikiön muun sairauden (esimerkiksi aineenvaihduntasairaus) vuoksi ja alle 10 keskeytystä raskaudenaikaisen altistumisen aiheuttaman sikiövaurioriskin vuoksi (esimerkiksi äidin lääkitys).



Kuva 1. Epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyys (1/10 000 vastasyntyntä) vuosina 1963–2002. (Paksu viiva kuvaa syntyneitä lapsia ja ohut viiva syntyneitä lapsia ja keskeytyksiä. X = epämuodostumarekisterin uudistus vuonna 1993.)

Liitteessä 3 on esitetty tärkeimpien rakenteellisten epämuodostumien ja kromosomipoikkeavuuksien lukumääriä, esiintyvyyksiä sekä sikiödiagnostiikan avulla löytyvien tapausten ja keskeytysten prosentuaalisia osuuksia vuosina 1993–2002 Suomessa. Sikiödiagnostiikan keinoin ei tällä hetkellä pystytä toteamaan monia sikiön vaikeita rakenteellisia epämuodostumia eikä vastasyntyneelle vaikeita oireita aiheuttavia kromosomipoikkeavuuksia.

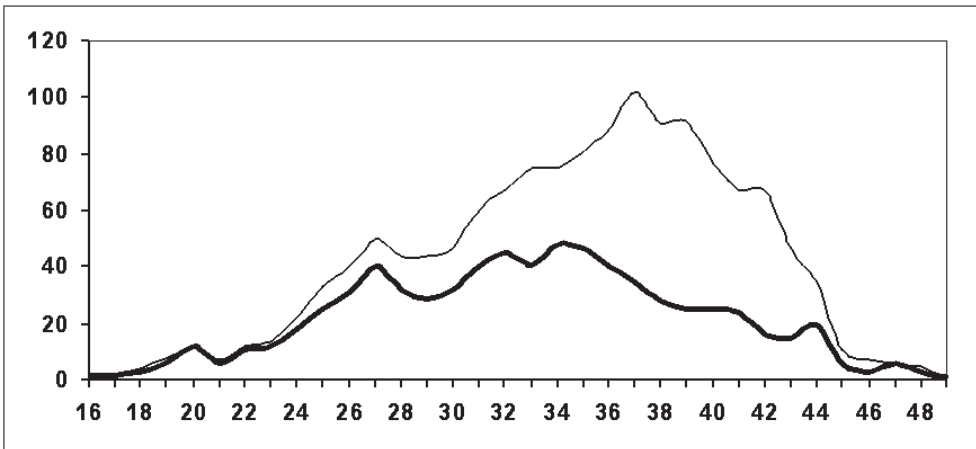
Epämuodostumat ja kuolleisuus

Merkittäviä epämuodostumia havaittiin Suomessa keskimäärin 2,9 prosentilla elävänä syntyneistä lapsista. Näistä lapsista noin 5 prosenttia menehtyi epämuodostuman vuoksi imeväisiässä hoitotoimenpiteistä huolimatta. Merkittäviä epämuodostumia oli keskimäärin 18,2 prosentilla kuolleenä syntyneistä ja näistä 67,9 prosentilla kuolinsyy oli epämuodostuma. Perinataaliaikana (kuolleenä syntyneet ja alle 7 vuorokauden ikäiset) kuolleista 27,3 prosentilla ja imeväisiässä (alle vuoden iässä) kuolleista lapsista 44,6 prosentilla oli merkittäviä epämuodostumia. Kaikkiaan 31,1 prosentilla kuolleenä syntyneistä ja imeväisiässä kuolleista oli merkittäviä epämuodostumia.

Tilastokeskuksen kuolemansyystilastojen mukaan 1987–2002 epämuodostuneiden lasten kuolleisuusluvut laskivat kuten kaikkien muidenkin lasten. Epämuodostumien merkitys varhaislapsuuden kuolemansyynä pysyi kuitenkin suunnilleen samalla tasolla, keskimäärin 24,2 prosentissa vuosina 1993–2002; vuosittain keskimäärin 114 lasta syntyi kuolleenä tai menehtyi imeväisiässä epämuodostuman vuoksi.

Äidin iän vaikutus

Äidin ikääntyessä sikiön kromosomipoikkeavuuden riski kasvaa, erityisesti trisomioiden riski (kuva 2) (15-17). Tämän vuoksi sekä raskaudenaikaista seulontaa että äidin iän perusteella tehtäviä sikiön kromosomitutkimuksia tarjottiin aiemmin vain niille raskaana oleville naisille, jotka olivat täyttäneet vähintään 35 vuotta. Trisomiassa yksilön kussakin solussa on tiettyä kromosomia normaalin kahden sijasta kolme. Tämä on seurausta jakautumishäiriöstä sukusolujen muodostuessa. Yleisin trisomia on 21-trisomia eli Downin oireyhtymä.



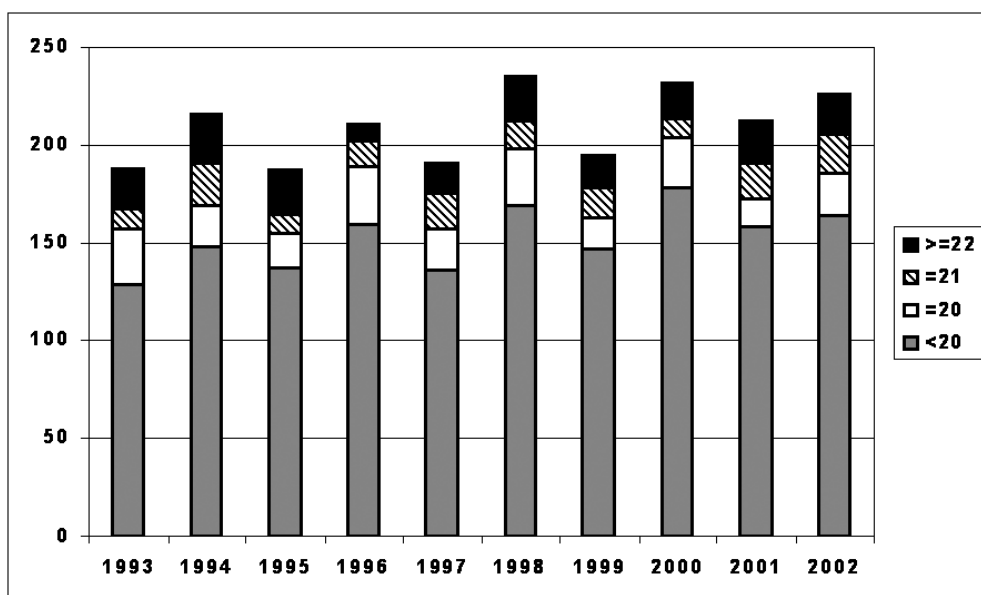
Kuva 2. Downin oireyhtymä: lukumäärä äidin ikävuosien mukaan vuosina 1993–2002. (Paksu viiva kuvaa syntyneitä lapsia ja ohut viiva syntyneitä lapsia ja keskeytyksiä.)

Syntyneiden lasten osalta Downin oireyhtymän esiintyvyys oli vuosina 1993–2002 keskimäärin 12,2/10 000. Esiintyvyys on jonkin verran noussut, ja se oli 14,2/10 000 vuonna 2002. Kaikkiaan vuosittain syntyi keskimäärin 73 lasta, joilla oli 21-trisomia. Keskimäärin 40,3 % oli syntynyt yli 35-vuotiaille, mutta ero on tasoittunut viime vuosina. Syntyneistä lapsista 5 % syntyi kuolleena ja 6 % menehtyi imeväisiässään. Syntyneistä lapsista, joilla oli 21-trisomia, oli siis keskimäärin 89 % elossa ensimmäisen ikävuoden päättyessä.

Äidin iällä ei juuri ole merkitystä useimpien rakenteellisten epämuodostumien esiintyvyyteen muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta. Esimerkiksi gastro-skiisin (vatsanpeitteiden sulkeutumishäiriö) tiedetään esiintyvän tavanomaista useammin nuorten äitien sikiöillä ja lapsilla.

Raskaudenkeskeytykset ja raskauden kesto

Suomessa raskaus voidaan Terveysturvan oikeusturvakeskuksen (TEO) luvalla keskeyttää sikiöllä todetun vaikean poikkeavuuden vuoksi ennen 24. raskausviikon päättymistä ($\leq 24 + 0$ raskausviikkoa) (liite 4). Vuosina 1993–2002 sikiön poikkeavuuden perusteella tehdyistä raskaudenkeskeytyksistä 73 % tehtiin ennen 20. raskausviikon päättymistä. Noin joka kymmenes kaikista sikiövaurioperusteisista keskeytyksistä tehtiin vasta 22–24 raskausviikolla (kuva 3).



Kuva 3. Sikiövaurioperusteella tehdyt raskaudenkeskeytykset (sikiöiden lukumäärä) raskauden keston (raskausviikot) mukaan vuosina 1993–2002.

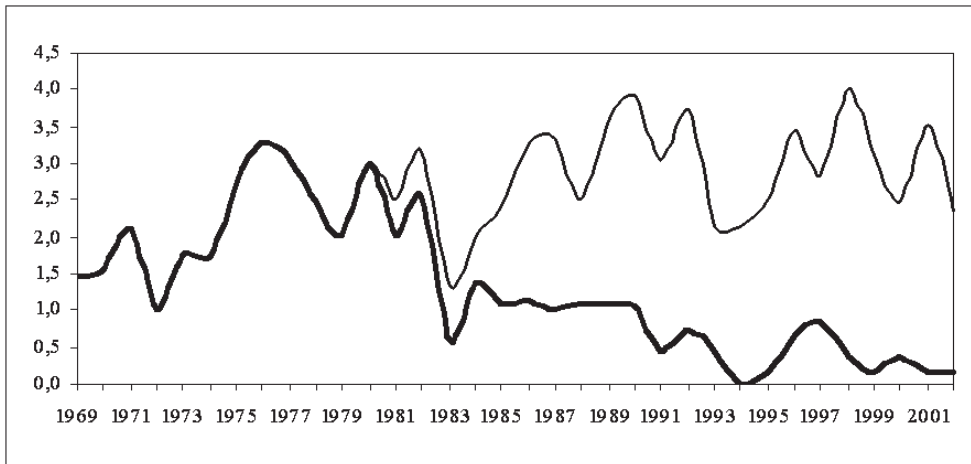
Raskaudenkeskeytykset ja epämuodostumien esiintyvyys

Sikiövaurioperusteella tehtyjen keskeytysten kokonaisvaikutus useimpien epämuodostumatyyppien esiintyvyyteen syntyneillä lapsilla on ollut pieni. Eräiden vaikeiden epämuodostumien ja joidenkin vaikeiden moniepämuodostumaoireyhtymien osalta keskeytysten vaikutus on kuitenkin ollut merkittävä.

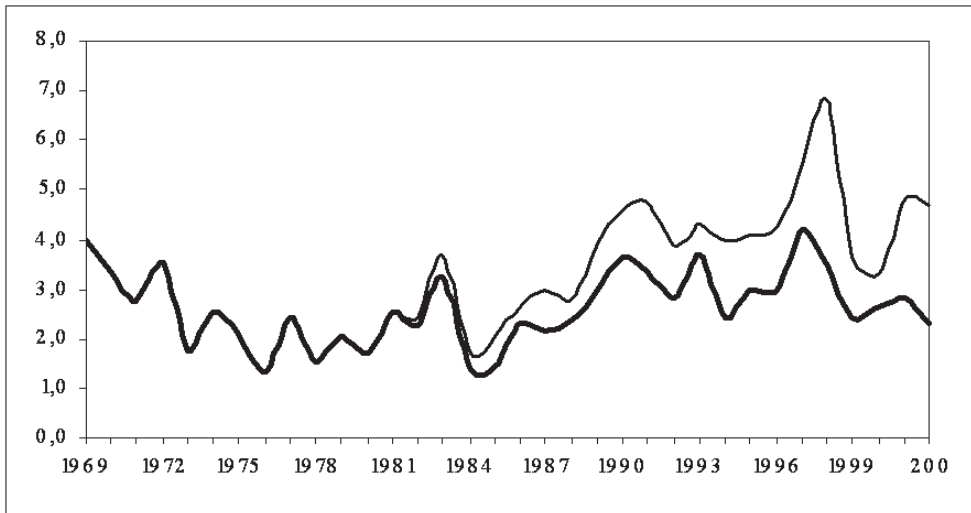
Hermostoputken sulkeutumishäiriöiden (neural tube defect - NTD) kokonaisesiintyvyys oli 7,4/10 000 vuosina 1993–2002. Sikiötutkimuksien ja sikiövaurioperusteisten raskaudenkeskeytysten vaikutus alkoi NTD:n kohdalla näkyä 1980-luvun alussa (kuva 4). Vuosina 1993–2002 todettiin vuosittain noin 44 NTD-raskautta, joista anenkefalia (aivottomuus) -raskauksista keskeytettiin

keskimäärin 88 prosenttia ja spina bifida (selkärankahalkio) -raskauksista 34 prosenttia. Vuosittain syntyi keskimäärin 22 lasta, joilla oli NDT. Heistä muutamalla oli anenkefalia, ja he joko syntyivät kuolleina tai menehtyivät vastasyntyneinä. Vastasyntyneistä, joilla oli spina bifida, oli lähes 90 prosenttia elossa ensimmäisen ikävuoden päättyessä.

Anenkefalia



Spina bifida



Kuva 4. Anenkefalian ja spina bifidan esiintyvyys (1/10 000 vastasyntyntä) vuosina 1969–2002. (Paksu viiva kuvaa syntyneitä lapsia ja ohut viiva syntyneitä lapsia ja keskeytyksiä.)

Vuosina 1993–2002 tavallisin syy sikiövaurion perusteella tehtävään raskaudenkeskeytykseen oli 21-trisomia eli Downin oireyhtymä: noin joka neljäs sikiövaurioperusteinen keskeytys tehtiin 21-trisomian vuoksi. 21-trisomian

kokonaisesiintyvyys (syntyneet ja keskeytykset) pysyi vuosina 1993–2002 suhteellisen tasaisena (keskimäärin 23,3/10 000). Kaikkiaan Suomessa oli vuosittain keskimäärin 140 raskautta, joissa sikiöllä oli 21-trisomia (21-trisomia todettu raskauden aikana tai lapsen syntymän jälkeen). Näistä raskauksista hieman yli puolet oli 35 vuotta täyttäneillä naisilla. Kaikista todetuista trisomia 21-raskauksista (syntyneet ja keskeytykset) keskeytettiin hieman alle puolet (48 %); alle 35-vuotiaiden naisten trisomia 21-raskauksista keskeytettiin noin joka kolmas (30 %) ja 35 vuotta täyttäneiden kaksi kolmesta (62 %). Rekisteritiedot eivät kerro luotettavasti, kuinka moni 21-trisomia oli tunnistettu raskaudenaikaisen seulonnan avulla ja/tai ajankohtana, jolloin raskauden keskeyttäminen oli mahdollista.

Alueelliset erot

Epämuodostumatapauksien esiintyvyydessä oli vuosina 1993–2002 havaittavissa jonkin verran alueittaista vaihtelua (195/10 000 Länsi-Pohjan sairaanhoitopiirissä, 342/10 000 Etelä-Savon sairaanhoitopiirissä). Vaihtelun taustalla voivat olla sattuma, todelliset alueelliset epämuodostumien esiintyvyserot ja/tai paikalliset erot seulonta-, sikiötutkimus- ja keskeytyskäytännöissä. Todennäköisesti lukuihin vaikuttavat myös sairaanhoitopiiri- ja sairaalakohtaiset erot epämuodostumien ilmoittamisaktiivisuudessa.

Sikiövaurioperusteella tehtävien raskaudenkeskeytysten prosentuaalinen osuus kaikista raskauksista, joissa sikiöllä oli merkittävä epämuodostuma, erosi merkittävästi sairaanhoitopiirien välillä (7–14 %). Myös yksittäisten epämuodostumatyyppien kohdalla oli havaittavissa selviä eroja keskeytysprosentteissa eri sairaanhoitopiirien välillä. Trisomia 21 -oireyhtymän kohdalla keskeytysten osuus vaihteli 15–70 prosentin välillä ja hermostoputken sulkeutumishäiriöiden kohdalla 0–100 prosentin välillä. Alueellisten keskeytysprosenttien vaihteluiden taustalla voivat edellä esitettyjen tekijöiden lisäksi olla erot seulonta- ja sikiödiagnostiikkamenetelmissä, seulonnassa käytetyissä ikärajoissa sekä äitien ikäjakaumassa. Myös asennoituminen seulontoihin osallistumiseen, sikiötutkimuksiin ja sikiövaurioperusteella tehtäviin raskaudenkeskeytyksiin voi vaihdella.

Sikiövaurioperusteella tehtävien keskeytysten prosentuaalinen osuus kuvaa vain suuntaa-antavasti epämuodostumien löytymistä raskauden aikana. Raskaus keskeytetään vain osassa niistä tapauksista, joissa sikiöllä on raskausaikana todettu epämuodostumia. Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana todetuista vaikeista epämuodostumista keskeytetään suurin osa, erityisesti jos poikkeavuuteen liittyy korkea sikiön tai vastasyntyneen kuoleman riski. Osa epämuodostumista todetaan vasta loppuraskauden aikana, jolloin raskauden keskeyttäminen ei ole enää mahdollista. Vuosina 1999–2002 keskeytettiin yli 95 prosenttia ennen 24. raskausviikon päättymistä todetuista trisomioista ja lähes 90 % tässä selvityksessä tarkastelluista vaikeista rakennepoikkeavuuksista.

SEULONTOJEN PERIAATTEET JA MÄÄRITELMÄT

Seulonnan tavoitteena on löytää oireettomat henkilöt, joilla on suuri riski sairastua tai jotka jo sairastavat seulottavaa tautia. Seulontojen yleisenä edellytyksenä ovat Maailman terveysjärjestön (WHO) jo 1960-luvulla esittämät kymmenen kriteeriä (18), jotka painottavat seulottavan taudin kansanterveydellistä merkitystä. Sosiaali- ja terveysministeriön seulontatyöryhmä on täydentänyt näitä Tanskan eettisen neuvoston (The Danish Council of Ethics 2001) seulontakriteereillä (19) loogisesti eteneväksi ja käsitteiltään yhteneväksi luetteloksi, jonka avulla voidaan arvioida niin Suomessa käytössä olevia kuin suunniteltavia seuloja. Seuraavassa luettelossa esitetään kriteerit, joihin Sosiaali- ja terveysministeriön seulontatyöryhmän periaatteet pohjautuvat. Kunkin kriteerin loppuun on sulkuihin merkitty lyhenne ja numero Maailman terveysjärjestön (WHO) tai Tanskan eettisen neuvoston (D) alkuperäisestä kriteeristä.

1. Seulottavan taudin merkitys on suuri sekä yksilön että yhteiskunnan kannalta (WHO1).
2. Tauti voidaan havaita seulonnalla varhaisemmassa vaiheessa kuin se muuten ilmenisi (WHO4).
3. Taudin luonnollinen kulku tunnetaan hyvin (WHO7).
4. Taudille on olemassa tarkoituksenmukainen seulontamenetelmä (WHO5), jonka osalta tunnetaan
 - a. soveltuvuus seulontaan (D11a),
 - b. sensitiivisyys ja spesifisyys (D11b),
 - c. seulontatuloksen ennustearvo (D11c).
5. Väestö hyväksyy sekä seulontaan että taudin varmistamiseen käytetyn menetelmän (WHO6).
6. Ennen seulonnan aloitusta on tehty arvio (D12)
 - a. seulonnan leimaavasta vaikutuksesta,
 - b. seulonnan psykologisesta ja eettisestä merkityksestä seulottavan kannalta,
 - c. väärän positiivisen ja väärän negatiivisen seulontalöydöksen merkityksestä.
7. Linjaukset siitä, keitä hoidetaan potilaina, ovat selkeät (WHO8).
8. Tautiin on vaikuttava, hyväksytty hoito (WHO2).
9. Taudin varmistamiseen tarvittavat tutkimukset ja hoitomahdollisuudet ovat saatavilla (WHO3).
10. Seulonnan organisaatio on selvitetty yksityiskohtaisesti (D14), erityisesti
 - a. seulonnan kansallinen ja alueellinen taso (D14a),
 - b. laadunohjaus ja tulosten rekisteröinti (D14b, c),
 - c. seulontaesite ja väestölle tiedottaminen (D14e),
 - d. potilaan kulku organisaatiossa (triage) (D14d),
 - e. henkilökunnan koulutus (D14f),
 - f. testituloksista tiedottaminen ja neuvonta (D14g).
11. Seulonnan aiheuttamat tutkimus- ja hoitokustannukset on kuvattu (WHO9).

12. Seulonnan vaikuttavuus on arvioitu (D13).
13. Seulonta on jatkuvaa (WHO10).
14. Seulonnan kokonaiskustannukset ovat kohtuulliset muihin terveydenhuoltopalveluihin verrattuna (WHO9).

Seulonnan tarve pitää arvioida kunkin maan oman tautikirjon, tautien ilmaantuvuuden, terveydenhuollon voimavarojen suuruuden sekä niiden jakamiseen liittyvien arvojen perusteella. Muiden maiden seulontamalleja voidaan käyttää apuna arvioitaessa seulonnan teknisiä mahdollisuuksia ja ongelmia. Seulontaorganisaatio pohjautuu usein olemassa olevaan terveydenhuollon järjestelmään, mutta se edellyttää myös normaalista terveydenhuollosta erillisiä toimintoja ja toimijoita.

Seulonnassa on aina kyse arvoasetelmasta: yksittäisen taudin tai tilan arvioimisesta niin tärkeäksi, että sen varhainen tunnistaminen on sekä väestön, yksittäisten seulottavien ihmisten, terveydenhuollon toimijoiden että terveydenhuollon päättäjien näkökulmasta terveydenhuollon resurssit huomioiden tärkeä ja yhteinen tavoite. Kyse on valinnasta, joka sisältää väistämättömiä eettisiä pohdintoja. Seulonnan tavoitteet ja vaikutukset on yksilöitävä ja niihin liittyvät eettiset pohdinnat tehtävä jo ennen kuin seulontaa tarjotaan osana julkisen terveydenhuollon toimintaa.

Seulontaan osallistumisen on oltava jokaiselle kohderyhmään kuuluvalla mahdollista mutta vapaaehtoista; tarjotaan mahdollisuus tietää mutta säilytetään oikeus olla tietämättä. Yksilön valinta ei saa johtaa eriarvoiseen hoitoon. Jokaisen seulontaportaan tiedottamisesta hoitoon ja seurantaan pitää toimia moitteettomasti.

Seulontatestin ominaisuudet: sensitiivisyys, spesifisyys, ennustearvo ja seulontaan liittyvät haitat

Seulonta toteutetaan tavallisimmin kahdessa vaiheessa, sillä tarkan diagnostisen tutkimuksen käyttö seulontatutkimuksena ei yleensä ole kustannukset ja mahdolliset haittavaikutukset huomioiden järkevää. Seulonnan ensimmäinen vaihe ei siis anna diagnoosia, vaan se valikoi osan tutkittavista tarkempiin jatkotutkimuksiin. Jokaiselle seulontamenetelmälle on asetettu rajat, joiden ulkopuolelle osuva arvo todetaan *poikkeavaksi eli positiiviseksi*. Arvojen sisällä oleva löydös tulkitaan *normaaliksi eli negatiiviseksi*.

Seulontatutkimuksen *sensitiivisyys* (herkkyys) kuvaa, kuinka hyvin testi tunnistaa henkilöt, joilla todella on etsitty tauti – kuinka suuri osa kaikista tautitapauksista löytyy seulonnalla. *Spesifisyys* taas kuvaa, kuinka hyvin testi tunnistaa oikein ne henkilöt, joilla ei ole etsittyä tautia. Sekä sensitiivisyys että spesifisyys ilmoitetaan yleensä prosentteina (taulukko 3). Jos testi tunnistaa 80 potilasta sadasta, on sen herkkyys 80 %.

Taulukko 3. Seulontatestin ominaisuudet

Testitulos	Tauti	Ei tautia = terve
Positiivinen	a	b
Negatiivinen	c	d

a = oikea positiivinen; seulonnan havaitsema tauti

b = väärä positiivinen; seulonta tunnistaa virheellisesti sairaaksi

c = väärä negatiivinen; sairas henkilö, jota seulonta ei tunnistanut

d = oikea negatiivinen; seulonta tunnistaa oikein terveeksi

Testin herkkyys: $a/a+c$ (prosentteina)

Testin spesifisyys: $d/b+d$ (prosentteina)

Testin positiivinen ennustearvo: $a/a+b$ (prosentteina)

Taulukko 4. Tavanomainen seulontatesti koko väestöllä ja korkean riskin ryhmällä.

Testin sensitiivisyys on 80 % ja spesifisyys 99 %. Taudin ilmaantuvuus väestössä (kohderyhmä X) on 1:1000 ja taudin suhteen riskiryhmäksi tunnistetussa kohderyhmässä Y 1:100. Ryhmässä X tutkitaan 100 000 näytettä ja kohderyhmässä Y 10 000. Jatkotutkimuksiin liittyvä haittavaikutuksen riski on 1:100.

Testitulos	Kohderyhmä X: koko väestö		
	tauti	ei tautia	yhteensä
positiivinen	80	999	1 079
negatiivinen	20	98 901	98 921
yhteensä	100	99 900	100 000

Testitulos	Kohderyhmä Y: korkean riskin ryhmä		
	tauti	ei tautia	yhteensä
positiivinen	80	99	179
negatiivinen	20	9 801	9 821
yhteensä	100	9 900	10 000

Testin herkkyys 80 %:

Kummassakin ryhmässä testi tunnistaa 80 sairasta 100:stä.

Testin spesifisyys 99%:

Ryhmässä X testi tunnistaa mahdollisesti sairaiksi 999 tervettä henkilöä 99 900:sta ja vaihtoehdossa Y 99 henkilöä 9 900:sta.

Testin positiivinen ennustearvo :

Koko väestössä vain 80:llä kaikista 1 079:sta testiposiitiivisista on tauti, ennustearvo on täten 7 %

Riskiryhmässä samoin 80:llä testiposiitiivisista on tauti mutta positiivisia on vain 179, joten seulontatestin ennustearvo 45 %

Diagnostiseen testiin liittyvä haittavaikutuksen riski:

Ryhmässä X 11 henkilöä saa merkittävän haittavaikutuksen, näistä 10 on terveitä ja yksi sairas.

Ryhmässä Y 2 henkilöä saa merkittävän haittavaikutuksen, toinen on terve ja toinen sairas.

Kommentti: Ikään perustuva kromosomipoikkeavuuden seulonta perustuu vastaavaan korkeamman riskin ryhmän määrittämiseen.

Toisinaan seulontatutkimuksen luotettavuutta kuvataan myös ennustearvoilla. *Positiivinen ennustearvo* kertoo, kuinka monella prosentilla seulontapositivisista todella on etsitty tauti. Ennustearvoon vaikuttaa testin ominaisuuksien lisäksi taudin yleisyys kohderyhmässä (taulukko 4). Ensi vaiheen seulonnassa poikkeavan tuloksen saaneet henkilöt tutkitaan tarkemmin tautikohtaisella diagnostisella tutkimuksella. Tämä taudin varmistava tutkimus on seulontatestiä spesifisempi. Koska se tehdään vain pienelle osalle seulottavista, se voi olla seulontatestiä vaativampi tai kalliimpi. Siihen voi myös liittyä seulottavan kannalta merkittäviä haittavaikutuksia. Haitan riskiä kuvataan prosenttiluvulla, joka ilmoittaa sen osuuden diagnostisiin tutkimuksiin lähetetyistä, joilla tähän tutkimukseen osallistuminen johtaa tunnettuun haittavaikutukseen.

Taulukko 5. Erittäin herkkä seulontatesti

Kun pyritään parempaan sensitiivisyyteen, spesifisyys kärsii. Jos testin herkkyyttä halutaan asettaa 90 prosenttiin, laskee spesifisyys taulukko 4:n esimerkkitapauksessa 95 %:iin. Taudin ilmaantuvuudet pysyvät muuttumattomina eli ovat koko väestössä (kohderyhmä X) 1:1 000 ja taudin suhteen riskiryhmäksi tunnistetussa kohderyhmässä Y 1:100. Ryhmässä X tutkitaan 100 000 näytettä ja ryhmässä Y 10 000. Jatkotutkimuksiin liittyvä haittavaikutuksen riski on edelleen 1:100.

Testitulos	Kohderyhmä X: koko väestö		
	tauti	ei tautia	yhteensä
positiivinen	90	4995	5 085
negatiivinen	10	94 905	94 915
yhteensä	100	99 900	100 000

Testitulos	Kohderyhmä Y: korkean riskin ryhmä		
	tauti	ei tautia	yhteensä
positiivinen	90	495	585
negatiivinen	10	9 405	9 415
yhteensä	100	9 900	10 000

Testin herkkyyks 90 %:

Kummassakin vaihtoehdossa testi tunnistaa 90 sairasta 100:sta.

Testin spesifisyys 95 %:

Ryhmässä X testi tunnistaa mahdollisesti sairaiksi 4 995 tervettä henkilöä 99 900:sta ja ryhmässä Y 495 henkilöä 9 900:sta

Testin positiivinen ennustearvo :

Ryhmässä X 2 % (90/5 085) ja ryhmässä Y 15 % (90/585)

Diagnostiseen testiin liittyvä haittavaikutuksen riski:

Ryhmässä X 51 henkilöä saa merkittävän haittavaikutuksen, näistä 50 on terveitä ja yksi sairas

Ryhmässä Y 6 henkilöä saa merkittävän haittavaikutuksen, näistä 5 on terveitä ja yksi sairas.

Kommentti: Herkkyyden parantaminen lisää väärin positiivisten määrää, kustannuksia ja haittoja. Haittojen suuruus tulee huomioida herkkyytensä valittaessa.

Hyvä seulontamenetelmä on riittävän herkkä. Hyvin herkkä testi, joka tunnistaa lähes kaikki sairaudet, on kuitenkin usein epäspesifinen. Sellainen menetelmä lisää väärin positiivisten määrää ja diagnostiikkiin jatkotutkimuksiin liittyvien mahdollisten haittojen määrää (taulukko 5).

Seulonnan toteuttamisesta sopiminen ja tasapainon löytäminen seulontatestin sensitiivisyyden, spesifisyyden ja mahdollisten haittavaikutuksen välillä on paitsi terveystaloudellinen myös eettinen päätös, joka edellyttää yhteistä arvokeskustelua. Mitkä ovat ne tilat ja taudit, jotka tulee seuloa julkisin varoin? Paljonko virheellisiä positiivisia tuloksia voidaan hyväksyä, jotta mahdollisimman moni todellisista tautitiloista tunnistetaan? Millaisia riskejä ja haittoja seulonnan ja diagnostisten jatkotutkimusten osalta ollaan valmiita hyväksymään?

Sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulonnan erityispiirteet

Kun seulonnan kohteena ovat raskaana olevat naiset ja sikiöt, on tilanne seulontojen yleisten periaatteiden toteutumisen kannalta hyvin erilainen ja eettisesti monisyinen. Äitiyshuollon ydintehtävänä on turvata sekä odottavan äidin, sikiön että vastasyntyneen paras mahdollinen terveys (20). Raskauden ajan seulontatutkimusten yleisenä tavoitteena on etsiä sairauksia, jotka uhkaavat äidin, sikiön tai kummankin terveyttä.

Sikiön kromosomipoikkeavuuksien seulonnan alkuperäisenä tavoitteena lienee ollut ikääntyneiden naisten lisääntymisautonomian parantaminen, sillä kromosomipoikkeavuuksien riski kasvaa äidin ikääntyessä. Sittenkin seulontaa ei ole enää rajattu ikäperusteisesti ja seulonnan tavoitteet ovat muuttuneet. Seulonnalla voidaan nyt tunnistaa monia sellaisia rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksia, joiden kohdalla raskauden keskeyttäminen on Suomen lainsäädännön perusteella mahdollinen (liite 4). Tämä tavoite voi olla sekä vanhempien (toive terveen lapsen saamisesta) että yhteiskunnan (seulonnan kustannushyöty arvioidaan julkisin varoin tarjottavia palveluja valittaessa) asettama. Sekä rakenne- että kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa on huomioitava, että perheen ja yhteiskunnan näkemys seulonnassa tunnistettavan tilan vaikeusasteesta ei ole välttämättä yhtenevä ja toisaalta tunnistetun poikkeavuuden ennuste ei ole aina yksiselitteinen.

Rakennepoikkeavuuksien seulonta

Seulottavien rakennepoikkeavuuksien kirjo on huomattavan laaja, joten ultraääniseulonnan tavoitteiden rajaaminen on vaikeaa (7,8). Vaikeaksi tulkittavan rakennepoikkeavuuden rajaa ei ole liioin tarkoin määritelty. Rakennepoikkeavuus (esimerkiksi aukko sydämen kammioiden välisessä seinämässä), joka yksinään ei yleensä uhkaa sikiön tai syntyvän lapsen hyvinvointia, voi toisaalta olla myös kromosomipoikkeavuuden (esimerkiksi trisomia 21) liitännäisoire,

mikä vaikeuttaa etsittävien rakennepoikkeavuuksien rajaamista. Rakennepoikkeavuuden ennustetta ei myöskään voida aina yksiselitteisesti arvioida raskauden aikana. Osaan niistä ei ole mitään hoitoa, vaan rakennepoikkeavuus johtaa väistämättä sikiön tai vastasyntyneen kuolemaan (esimerkiksi anenkefalia eli aivottomuus). Tällaisissa tilanteissa saattaa raskauden varhainen keskeyttäminen olla äidin kannalta fyysisesti ja psyykkisesti helpompaa sekä turvallisempaa kuin odottaa sikiön tai lapsen luonnollista kuolemaa. Joidenkin tilojen kohdalla voidaan varhainen kuolema estää, jos rakennepoikkeavuus on tunnistettu sikiöaikana ja synnytys suunniteltu oikea-aikaisesti ja oikeassa paikassa toteutettavaksi (esimerkiksi kirurgisesti hoidettavat sydämen rakenneviat). Joidenkin rakennepoikkeavuuksien kohdalla oikealla synnytyspaikan valinnalla voidaan parantaa lapsen ennustetta silloinkin kun kokonaan parantavaa hoitoa ei ole (esimerkiksi selkäytimen sulkeutumishäiriö, spina bifida).

Ultraäänitutkimus on poikkeuksellinen seulontamenetelmä, sillä se voi saman tutkimuksen aikana vaihtua seulontamenetelmästä diagnostiseksi menetelmäksi, jos laitteen ominaisuudet ja tutkijan kokeneisuus siihen riittävät. Seulontan taidoista ja ultraäänilaitteen ominaisuuksista riippuen voidaan rakennepoikkeavuuksien seulonnassa lisäksi tunnistaa monia raskauden ja synnytyksen riskejä (kohdun ja munasarjojen rakennepoikkeavuus, etisistukka, monisikiö-raskaudet, yhteisistukka), havaita pysähtynyt tai kohdunulkoinen raskaus sekä määrittää raskauden kesto. Ultraääniseulonta poikkeaa täten tavoitteeltaan ja mahdollisuuksiltaan oleellisesti tavanomaisista seulontamenetelmistä, jotka kohdistuvat yksittäisen taudin riskin tunnistamiseen.

Kromosomipoikkeavuuksien seulonta

Kromosomipoikkeavuuksia seulotaan joko arvioimalla äidin verestä mitattavia erilaisten merkkiaineiden tuloksia, ensimmäisen raskauskolmanneksen niska-turvotusmittauksella tai yhdistämällä nämä kaksi menetelmää (1). Menetelmät yleensä huomioivat myös äidin iän. Käytössä olevat menetelmät eroavat niin seulonta-ajankohdaltaan kuin menetelmän ominaisuuksilta. Kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien ominaisuuksista ilmoitetaan sensitiivisyyden lisäksi yleensä FPR-arvo (false positive rate), joka kertoo väärin positiivisten seulontatuloksien prosentuaalisen osuuden.

Jatkotutkimuksena tehtävään toimenpiteeseen (istukka- tai lapsivesinäytteen otto sikiön kromosomien tutkimusta varten) liittyy keskenmenoriski, joten valitun menetelmän spesifisyys vaikuttaa toimenpiteestä johtuvien keskenmenojen määrään (1). Mitä enemmän vääriä positiivisia, sitä suurempi on jatkotutkimuksien tarve ja niistä aiheutuvien keskenmenojen kokonaismäärä. Jatkotutkimuksissa voi löytyä myös sellaisia kromosomipoikkeavuuksia, joihin ei liity kehitysvammaisuuden, rakennepoikkeavuuden tai varhaisen kuoleman riskiä. Erilaisten kromosomipoikkeavuuksien ennuste on hyvin vaihteleva, mutta mihinkään kromosomipoikkeavuuteen ei ole olemassa spesifistä hoitoa.

Tärkeimmät kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulontaan liittyvät erityispiirteet ovat:

1. Useimpiin löydettyihin poikkeavuuksiin ei ole olemassa kokonaan parantavaa hoitoa. Vaihtoehtoina ovat raskauden keskeyttäminen tai sen jatkaminen ja tarvittaessa parhaan synnytyspaikan valinta (kirurgista hoitoa edellyttävät rakenteelliset viat).
2. Poikkeavuuden merkitys perheelle on yksilöllinen, lisäksi vanhempien voimavarat ja perheen mahdollisuudet hoitaa vammaista lasta ovat hyvin erilaisia. Poikkeavuuden merkitys myös yksilölle itselleen voi vaihdella suuresti.
3. Rakenne- tai kromosomipoikkeavuuksien rajaaminen vaikeisiin ja ei-vaikeisiin ei ole yksiselitteinen. Ainoastaan poikkeavuudet, jotka johtavat kuolemaan hoitotoimenpiteistä huolimatta, voidaan yksiselitteisesti todeta vaikeiksi.
4. Yksittäisen rakenne- tai kromosomipoikkeavuuden valitseminen seulontaohjelmaan voi heikentää sellaisten perheiden hyvinvointia, jonka jäsenellä on jokin seulottavista poikkeavuuksista. Seulonnalla voi täten olla seulottavia tiloja kielteisesti leimaava vaikutus.
5. Seulontatutkimuksen ajankohta suhteessa raskauden kestoon vaikuttaa menetelmän herkkyyteen eri tavoin eri poikkeavuuksia etsittäessä. Yhtä, kaikkien seulottavien poikkeavuuksien suhteen optimaalista ajankohtaa ei ole.
6. Jos seulonnan yhtenä tavoitteena on raskauden keskeyttämisen mahdollisuus, on seulonta ajoitettava siten, että keskeytys on Suomen lain mukaan mahdollinen.
7. Jatkotutkimuksena usein tehtävään sikiön kromosominäytteen ottoon liittyy raskauden keskeytymisen riski.

SIKIÖN POIKKEAVUUKSIEN SEULONTAAN JA TUTKIMUKSIIN KÄYTETYT MENETELMÄT

Rakennepoikkeavuuksien seulonta ultraäänitutkimuksen avulla

Raskauden aikaisella ultraäänitutkimuksella tarkoitetaan vatsan päältä suoritettavaa tutkimusta, jossa sikiö voidaan kuvantaa reaaliajassa. Siinä saadaan merkittävää tietoa sikiön kasvusta, liikkeistä, reagoinnista ja elintoiminnoista, kuten sydämen toiminnasta ja hengitysliikkeistä. Ultraäänitutkimuksen avulla voidaan lisäksi tehdä päätelmiä sikiön hyvinvoinnista ja arvioida sen paino sekä raskauden kesto.

Ultraäänitutkimus mahdollistaa sikiön rakenteiden tarkastelun, joskin useiden rakenteiden kohdalla luotettava poikkeavuuden arviointi sikiöaikana on vaikeaa. Korkeatasoisten laitteiden avulla kokenut tutkija voi jo ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tutkia myös sikiön rakenteita, seulontatutkimuksena tähän on mahdollisuus vain korkeatasoisessa seulontayksikössä (21). Sikiön rakenteiden tarkastelu helpottuu sikiön kasvun ja kehittymisen myötä. Keskiraskauden aikana, raskausviikoilla 18–20, ultraäänilaitteella tehtävien seulontatutkimusten tavoitteena on tunnistaa sikiön vaikeita rakennepoikkeavuuksia. Seulontatutkimuksessa voidaan edetä taulukossa 6 esitetyn tarkastuslistan mukaisesti (22).

Taulukko 6. Kaikututkimusseulonnassa tutkittavat sikiön rakenteet

Aivot	keskiviivan kaiku, sivuaivokammiot, neljäs aivokammio, pikkuaivot, pään muoto
Hermostoputki	pitkittäinen ja poikittainen näkymä, hermostoputken päällä oleva iho
Sydän	paikka, akseli, nelikammionäkymä, eteisten ja kammioiden symmetria, av-läpät, pulssi
Suuret suonet	ristitseminen, lähtökohdat joko pitkittäin tai poikittain, aortan kaari
Vatsalaukku	olemassaolo, koko ja muoto, suhde ja sijainti palleaan nähden
Vatsanpeitteet	eheys, napanuoran lähtökohta
Munuaiset	olemassaolo, koko ja rakenne, munuaisaltaiden laajentuma (> 10 mm)
Virtsarakko	olemassaolo, sijainti, koko ja muoto
Lapsivesi	määrä
Pitkät luut	olemassaolo, liikkeet ja raajojen ojentuminen
Istukan paikka	tarvittaessa emättimen kautta tehtävä ultraäänitutkimus
Käsien ja jalkaterien asennot	

Ultraäänitutkimusseulonnalla löydetään Brickerin katsauksen mukaan vaikeista rakennepoikkeavuuksista 14–85 % (7). Erot tuloksissa johtunevat eroista vaikean rakennepoikkeavuuden määritelmässä, seulonjan kokeneisuudesta, käytetystä ultraäänilaitteesta sekä raskauden kestosta tutkimushetkellä. Mitä aikaisemmin seulonta tehdään, mitä kokemattomampi tutkija ja mitä heikkota-

soisempi laite, sitä huonompi menetelmän herkkyys (7,8). Eurofetus-tutkimuksessa (23–26) arvioitiin raskauden aikana tehtävää rutiiniseulontaa. 170 800 sikiön aineistossa ennen 24. raskausviikkoa tehdyllä ultraääniseulonnalla löytyi 56 % vaikeista rakennepoikkeavuuksista ja 44 % kaikista epämuodostumista (25). Suomessa toteutetussa vielä julkaisemattomassa kaksivaiheisessa ultraääniseulonnassa (10.–13. raskausviikolla ja 19.–22. viikolla) löytyi 83 % seulonnan tavoitteeksi asetetuista rakennepoikkeavuuksista (27). Tässä tutkimuksessa seulonnan toteuttivat kokeneet erikoislääkärit.

Rakennepoikkeavuuden tunnistettavuus ultraäänitutkimuksessa vaihtelee eri elinten välillä ja rakennepoikkeavuuden vaikeusasteen mukaan. Eurofetus-tutkimuksessa keskushermoston rakennepoikkeavuuksista tunnistettiin 88,3 % mutta sydämen vaikeista rakennevioista vain 38,8 % (25). Kyky erottaa eri elinten poikkeavuuksia riippuu myös tutkijan koulutuksesta ja kokemuksesta sekä käytetyn ultraäänilaitteen ominaisuuksista. Suomalaisessa erikoislääkäreiden toteuttamassa tutkimuksessa sydämen vaikeista rakennepoikkeavuuksista löytyi 67 % (27).

Jatkotutkimukset:

Rakennepoikkeavuuksien seulontatutkimus voi jatkaa suoraan diagnostisena tutkimuksena, mikäli sikiödiagnostiikkaan perehtynyt erikoislääkäri voi välittömästi varmistaa poikkeavan seulontalöydöksen. Muussa tapauksessa positiivinen seulontalöydös edellyttää jatkotutkimusten järjestämistä äitiyspoliklinikalla tai sikiötutkimusyksikössä. Epäiltäessä kromosomipoikkeavuutta voidaan diagnostisen ultraäänitutkimuksen yhteydessä ottaa lapsivesinäyte sikiön kromosomien tutkimiseksi.

Julkaistuissa tutkimuksissa seulonta on usein tehty paikoissa, joissa diagnostinen jatkotutkimus voidaan tehdä samanaikaisesti eikä seulontapositiivisten määrää ole kirjattu erikseen. Seulonnan todellisesta spesifisyydestä on näin ollen vaikea tehdä arvioita. Eurofetus-tutkimuksessa, jossa seulonta oli rutiinimenetelmä, seulontapositiivisia oli noin 6 % (8). Osa seulontatutkimuksista voidaan myös joutua uusimaan, jos kaikkia elimiä ei pystytä luotettavasti tarkistamaan. Näiden uusintakäyntien osuutta ei ole yleensä ilmoitettu. Liverpoolissa toteutetussa rakennepoikkeavuuksien seulontatutkimuksessa peräti 7,6 % naisista (81/1 071) pyydettiin uuteen seulontatutkimukseen ja 2,4 % (26/1 071) lähetettiin suoraan sikiötutkimusyksikköön (7).

Väärien positiivisten osuus diagnostisissa ultraäänitutkimuksissa oli Brickerin (7) katsauksessa 0–0,55 %. Näistä yksikään ei viitannut kuolemaan johtavaan rakennepoikkeavuuteen ja kaikista julkaistuista 51 raskaudesta vain yhdessä vanhemmat olivat päätyneet raskaudenkeskeytykseen (epäilty ruokatorven atresiaa). Eurofetus-tutkimus arvioi rutiinikäytäntöä ja siinä spesifisyys oli huonompi; seulontatutkimuksessa epäillyistä rakennepoikkeavuuksista 9,9 % osoittautui myöhemmin normaaleiksi (8). Kaikista ultraäänitutkimuksessa todetuista rakennepoikkeavuuksista päädyttiin Eurofetus-tutkimuksessa vain 27 %:n

kohdalla raskaudenkeskeytykseen: näistä vain yhdellä sikiöllä epäiltyä rakennepoikkeavuutta ei voitu keskeytyksen jälkeen todeta, eli tapaus oli todellinen väärä positiivinen. Ultraäänitutkimus on täten rakennepoikkeavuuden diagnostisena tutkimuksena luotettava, mutta tulkintavirheen mahdollisuus on olemassa, erityisesti arvioitaessa lievempiä rakennepoikkeavuuksia.

Diagnostiset jatkotutkimukset tulisi tehdä keskitetysti suuremmissa yksiköissä sikiötutkimuksiin erikoistuneiden erikoislääkäreiden toimesta, joilla on lisäksi tietoa ja kokemusta siitä, mitä rakennepoikkeavuuksia liittyy eri oireyhtymiin. Kokemuksen kertyminen harvinaisista kehityshäiriöistä vähentää tulkintaongelmia.

Ultraäänitutkimukseen liittyvät haitat

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole pystytty osoittamaan, että ultraäänitutkimus aiheuttaisi sikiölle pysyvää haittaa, mutta tutkimuksiin tulisi olla lääketieteellinen peruste (8, 28, 29). Kaikkia rakennepoikkeavuuksia ei voida ultraäänitutkimuksella tunnistaa, ja rutiiniseulonnessa löydetään keskimäärin vain joka toinen vaikea rakennepoikkeavuus. Jos neuvonta rakenneultraääniseulonnan mahdollisuuksista on ollut puutteellista, voi perheen olla vaikea hyväksyä poikkeavan lapsen syntymä. Toisaalta ultraäänitutkimuksella voidaan nähdä myös sellaisia rakenteellisia poikkeavuuksia, joiden tarkkaa merkitystä sikiön kannalta ei voida ennen syntymää arvioida. Tämä voi olla joillekin vanhemmille kohtuuton rasite ja vaikuttaa siihen, miten sikiöön ja syntyvään lapseen kiinnyytään. Ultraäänitutkimuksessa saatetaan myös nähdä sellaisia löydöksiä, joiden hyvänlaatuisuuden varmistaminen edellyttää seurantaa. Tällainen seurannan tarve voi myös rasittaa vanhempia psyykkisesti.

Ultraäänitutkimuksen lisähyödyt

Ultraääni- eli kaikututkimukseen liittyy monia raskauden ja synnytyksen kannalta merkittäviä lisähyötyjä (30, 31), joista tärkeimmät esitetään seuraavassa.

Ultraäänitutkimuksella voidaan varmistaa *sikiön elossaolo*. *Pysähtyneitä raskauksia* esiintyy noin 2,8 % raskausviikoilla 10–13 (32). Näiden varhainen toteaminen mahdollistaa optimaalisen hoidon suunnittelun, minkä voidaan ajatella vähentävän odottamattomia äkillisesti alkavia verisiä vuotoja sekä päivystysaikaan ajoittuvia toimenpiteitä.

Raskauden keston ja mahdollisimman tarkan lasketun ajan määrittäminen on perusedellytys raskaudenajan komplikaatioiden hoitamiselle, sikiön kasvuhäiriöiden toteamiselle ja hoitamiselle sekä lapsen synnyttämiseksi oikea-aikaisesti niin uhkaavassa keskenmenossa kuin epäiltäessä yliaikaista raskautta (33). Ultraäänitutkimus on luotettavin menetelmä raskauden keston määrittämiseksi

aina raskausviikolle 20–24 saakka (34–37). Raskauden kesto on mahdollista määrittää raskausviikoilla 7–12 sikiön pää-perämitan perusteella 5–7 päivän tarkkuudella ja raskausviikoilla 13–19 pään poikkimitan avulla 7–10 päivän tarkkuudella. Suomalaisessa yli 20 000 raskauden aineistossa (37) todettiin, että raskausviikoilla 10–16 kaikututkimuksessa mitattu mikä tahansa sikiön mitta (pää-perämitta, pään poikkimitta, reisiluun mitta) on varmoja viimeisiä kuukautisia luotettavampi ennustamaan lapsen syntymäpäivää. Yliaikaisiksi arvioidut raskaudet vähenivät kaikututkimuksen avulla viidesosaan verrattuna raskauden keston määrittämiseen viimeisistä kuukautisista.

Sikiöiden määrä voidaan varmistaa ultraäänitutkimuksella jo raskauden alussa. Monisikiöinen raskaus lisää keskenmenojen, ennenaikaisuuden ja kasvuhäiriöiden riskiä (38, 39). Mikäli monisikiöraskaus todetaan ennen 16. raskausviikkoa, on mahdollista määrittää, onko raskaus monokorionaalinen eli yksi-istukkainen vai onko sikiöillä erilliset istukat (dikorionaalinen eli kaksi-istukkainen raskaus) (40). Myös harvinainen monoamniaalinen kaksosraskaus (yhteinen sikiöpussi) ja yhteenkasvaneet eli siamilaiset kaksoset voidaan tunnistaa ultraäänitutkimuksessa (21). *Istukoiden erillisyyden* selvittämistä pidetään tärkeänä, joskin näyttö monokoriaalisuuden varhaisen tunnistamisen vaikutuksesta edelleen puuttuu (41). Yhteiseen istukkaan liittyy enemmän komplikaatioita, joista vaikein on 10–15 %:ssa monokoriaalisista kaksosraskauksista esiintyvä transfuusio-oireyhtymä (42). Tässä yhden sikiön verta siirtyy toiseen sikiöön yhteisen istukan yhdyssuonia myöten (fetofetaalitransfuusio). Tällöin luovuttaja on veren puutteessa ja verta vastaanottanut turpooa. Tila on ilman hoitoa hengenvaarallinen ja molemmat sikiöt voivat menehtyä. Myös kasvuhäiriön ja ennenaikaisuuden riski on yksi-istukkaisissa kaksosraskauksissa kohonnut (38).

Istukan sijainti voidaan määrittää kaikututkimuksella, mutta rakenneultraääniseulonnassa löydös on tältä osin epäspesifinen (36, 43). Jos istukan reuna yltyä keskiraskauden ultraäänitutkimuksessa kohdunkaulan sisäsuun yli, on istukan paikka hyvä tarkistaa raskausviikolla 26–28 (43).

Rakennepoikkeavuuksien seulonta keskiraskauden seerumiseulonnan avulla

Suomessa äidin verestä tehdyn biokemiallisen seulonnan tavoitteena oli aluksi hermostoputken sulkeutumishäiriöiden sekä kongenitaalisen nefroosin tunnistaminen. Näissä tiloissa äidin seerumin alfa-fetoproteiinin pitoisuus (S-AFP) nousee (44, 45).

AFP-määritystä raskausviikolta 15 voidaan edelleen käyttää joidenkin vaikeiden rakennepoikkeavuuksien seulontaan. Äidin seerumin poikkeavan korkea AFP-pitoisuus, yli 2,5 MoM (2,5 x mediaaniarvo), voi olla merkinä sikiön keskushermostoputken sulkeutumishäiriöstä tai jostain muusta rakenteen poikkeavuudesta, jossa iho ei peitä sikiön kudoksia (esimerkiksi omfaloseele) (45, 46).

Mualla harvinainen, mutta Suomessa suhteellisen tavallinen, vaikea munuaistauti, kongenitaalinefroosi (CNF), (ilmaantuvuus noin 1:10 000) nostaa aina äidin seerumin AFP-pitoisuuden 15. raskausviikolla (44, 47). Toistaiseksi ei ole kuitenkaan tutkimuksin varmistettu, että AFP-pitoisuus olisi jo 14+ raskausviikolla aina yli 2,5 MoM.

Jatkotutkimuksena järjestetään sikiön rakenteiden ultraäänitutkimus. Jos ultraäänitutkimuksessa ei todeta korkeaa AFP-pitoisuutta selittävää rakennepoikkeavuutta, tarjotaan mahdollisuutta AFP-pitoisuuden määrittämiseen lapsivesinäytteestä. Sikiön kongenitaalinefroosi nostaa AFP-pitoisuuden lapsivedessä erittäin korkeaksi, yleensä yli 7 SD (44, 47). Lapsiveden AFP-pitoisuus voi olla suurentunut myös silloin, kun sikiö on kongenitaalinefroosin terve kantaja (48). Tämän vuoksi tauti pitää varmentaa sikiön NPHSI-geenin mutaatiotutkimuksella lapsivesinäytteen solujen DNA:sta. Jos sikiö todetaan geenin kantajaksi, voidaan myöhemmin tutkia molemmat vanhemmat sen varmentamiseksi, etteivät he molemmat ole tautigeenin kantajia. Tämä tieto on tärkeää tulevien raskauksien kannalta, sillä vain siinä tapauksessa, että molemmat vanhemmat ovat tautigeenin kantajia, on tulevissa raskauksissa sikiön kongenitaalinefroosi mahdollinen.

Kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmät

Sikiön kromosomipoikkeavuuksien seulonta käynnistyi 1980-luvulla tehdyistä havainnoista, joissa äidin matala S-AFP ja estrioli korreloivat kohonneeseen trisomia 21 -riskiin (49). Sitten trisomia 21 -seerumiseulonnan kehittäminen on perustunut sikiön ja istukan normaalia hitaampaan kehitykseen raskauksissa, joissa sikiöllä on kromosomipoikkeavuus (erityisesti trisomia). Tämän johdosta esimerkiksi tietyillä raskauden viikoilla äidin seerumin raskauteen liittyvä valkuaisainepitoisuus (PAPP-A) on normaaliarvoihin nähden pieni (pitoisuus suurenee hitaammin) ja raskaushormonin (vapaa β -hCG) suuri (pitoisuus pienenee hitaammin) (50, 51).

Seerumiseulonta tunnistaa sikiön kromosomipoikkeavuuden sijasta sen seurannaisilmiötä. Merkkiaineiden eli markkereiden poikkeava käyttäytyminen on suurelta osin seurausta istukan hidastuneesta kehityksestä, minkä vuoksi raskauden kesto tutkimushetkellä vaikuttaa oleellisesti merkkiaineen pitoisuuden käytettävyyteen seulontamenetelmänä. Biokemiallisten merkkiaineiden yhdistämisen avulla on pyritty kehittämään sekä herkempiä että spesifisempiä seerumiseulontamenetelmiä. Koska merkkiaineet käyttäytyvät raskauden eri vaiheissa eri tavoin, on ollut vaikea löytää hyvää, yhteen näytteenottokertaan perustuvaa merkkiaineiden yhdistelmä tutkimusta.

Erilaiset seerumiseulontamenetelmät perustuvat *riskilaskentaohjelman* käyttöön. Näissä äidin ikä ja viimeisistä kuukautisista tai ultraäänellä arvioitu raskauden kesto yhdistetään biokemiallisten testien (ja joissakin yhdistelmissä myös niska-turvotusmittauksen) tuloksiin ja 21-trisomian riski lasketaan tietokoneohjelman

avulla. Laboratorion tietokoneohjelmoitu riskianalyysi edellyttää seuraavia tietoja: äidin ikä, viimeiset kuukautiset, raskauden kesto, äidin paino, mahdollinen diabetes ja tupakointi. Eri riskilaskentaohjelmien välillä on havaittu eroja annetun riskin suuruudessa käytettäessä samoja lähtötietoja (5), tämä tulee ottaa huomioon tutkimustuloksia verrattaessa ja laboratoriodien laadunvalvonassa. Jos raskauden kesto on arvioitu ultraäänitutkimuksen avulla, käytetään riskilaskennassa ultraäänitutkimuksen perusteella saatua raskauden kestoa tai pää-perämittaa. Äidin paino vaikuttaa solunulkoisen nesteen tilavuuden määrään - kookkaammilla äideillä seerumi on "laimeampaa" kuin pienillä äideillä. Kun äidin paino on tiedossa, tietokoneohjelma korjaa mitattujen biokemiallisten muuttujien pitoisuudet painokertoimella (52). Painokorjattujen tulosten käyttäminen lisää seulontatestin luotettavuutta. Insuliinihoitoista diabetesta sairastavien äitien β -hCG-pitoisuuksien on osoitettu olevan keskimääräistä matalampia (53), mutta omia viitearvoja tälle ryhmälle ei ole. Riskiluku tulkitaan yleensä "positiiviseksi", jos se on tutkimusajankohtana suurempi kuin 1:250 (mikä vastaa 35-vuotiaan äidin riskiä synnyttää lapsi, jolla on 21-trisomia). Eri seulontamenetelmien ominaisuudet voivat vaihdella suurestikin sovitun riskiarvon kohdalla ja seulontamenetelmiä vertailtaessa tulee huomioida myös seulonnan sensitiivisyyden ja spesifisyyden riippuvuus toisistaan (1).

Ultraäänitutkimuksen avulla on mahdollista mitata hyvinkin tarkasti sikiön mittoja ja määriteltujen pisteiden välisiä etäisyyksiä. Sikiön niskassa on normaalistikin hieman nestettä, mitä kutsutaan *niskaturvotukseksi* (NT). Trisomioissa nähdään usein varhaisraskaudessa lisääntynyt niskaturvotus, mikä voi 21-trisomiassa johtua oireyhtymään liittyvästä sidekudoksen ylivenyvyydestä.

Jatkotutkimuksena tehdään vanhempien halutessa sikiön kromosomitutkimus, joka voidaan tehdä joko istukkanäytteestä (viikolla 10–14) tai lapsivesinäytteestä (viikolta 14). Istukkanäytteen ottoon liittyy keskimäärin 1 %:n keskenmenoriski (1). Lapsivesinäytteen ottoon liittyvä keskenmenoriski arvioidaan hieman matalammaksi (0,5–1 %). Istukka- ja lapsivesinäyte voidaan joissakin tutkimuspaikoissa ottaa seulontakäynnin yhteydessä, jos seulontatulokset osoittautuu positiiviseksi. Tämä edellyttää, että vanhemmat ovat saaneet riittävästi tietoa seulontalöydösten merkityksestä jo ennen seulontaan osallistumistaan ja pystyvät tekemään tietoisin päätöksen jatkotutkimuksista seulontalöydöksen osoittautuessa positiiviseksi. Vanhemmat voivat myös miettiä saamansa tiedon merkitystä ja tulla halutessaan myöhemmin jatkotutkimukseen.

Osa vaikeista kromosomipoikkeavuuksista johtaa luonnostaan keskenmenoon vielä 12. raskausviikon jälkeen. Istukkanäytteen oton ja synnytyksen välisenä aikana arviolta 43 % trisomia 21 -raskauksista päättyisi luonnostaan keskenmenoon tai kuolleen lapsen syntymään. Vastaavasti lapsivesinäytteen oton ja synnytyksen välisenä aikana arviolta 23 % raskauksista päättyisi keskenmenoon tai kuolleen lapsen syntymään (54). Macintosh ym. (55) puolestaan esittävät, että jopa 32 % yli 35-vuotiaiden äitien trisomia 21 -raskauksista päättyi keskenmenoon raskausviikkojen 10 ja 16 välillä ja kaikkiaan 54 % ennen syntymää. Tämän johdosta kromosomipoikkeavuuksien seulonta nostaa

tunnistettujen trisomiaraskauksien kokonaismäärää verrattuna tilanteeseen, jossa seulontaa ei toteuteta. Ero on sitä suurempi, mitä aiemmin kromosomipoikkeavuuden seulonta toteutetaan. Seulonnan avulla ei ole mahdollista tunnistaa niitä raskauksia, jotka keskeytyisivät luonnostaan.

Taulukossa 7 esitetään SURUSS-tutkimuksessa (1) arvioitujen kromosomipoikkeavuuksien seulontaan käytettyjen menetelmien spesifisyys valittaessa eri herkkyystaso. Menetelmien erot käyvät esiin niiden tarkemmista kuvauksista.

Taulukko 7. Trisomia 21 -oireyhtymän seulontamenetelmien spesifisyyden vertailu eri herkkyystasoilla Englannin synnyttäjien ikäjakauman mukaisesti, tulokset SURUSS-tutkimuksesta (1).

Seulontamenetelmä	Herkkyys (%)			
	75	80	85	90
	Vääriä positiivisia (%)			
Niskaturvotusmittaus, 10 täyttä raskausviikkoa	12,9	18,0	25,1	36,6
Niskaturvotusmittaus, 12–13 täyttä raskausviikkoa	8,6	13,0	20,0	32,4
Ensimmäisen raskauskolmanneksen niskaturvotusmittaus ja seerumiseulan yhdistelmä	2,3	3,7	6,1	10,8
Toisen raskauskolmanneksen kaksoisveriseula	6,5	9,1	13,1	19,5
Toisen raskauskolmanneksen kolmoisveriseula	4,2	6,2	9,3	14,7
Toisen raskauskolmanneksen neliveriseula	2,5	3,9	6,2	10,6
Yhdistetty ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen seerumiseula	0,8	1,5	2,7	5,3
Yhdistetty 2-vaiheinen seula (niskaturvotusmittaus ja ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen seerumiseula)	0,3	0,6	1,2	2,6

Ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta

Varhainen seerumiseulonta tehdään raskausviikoilla 8–11 (täydet viikot) mittaamalla äidin verestä erotetusta seerumista raskauteen liittyvä valkuaisaine (PAPP-A) ja raskaushormoni (vapaa β -hCG). Sikiön 21-trisomiassa β -hCG-taso on korkea ja PAPP-A-taso matala verrattuna normaaliin raskauteen (50, 51), mutta ero 21-trisomia- ja normaalin raskauden välillä pienenee raskauden edetessä. PAPP-A-määrityksen herkkyys vähenee jo raskausviikoilla 12 ja 13, minkä jälkeen sen mittaamisesta ei ole enää seulonnassa hyötyä. Varhainen seerumin seulontatutkimus on luotettavin, kun verinäyte otetaan raskauden kestätyä vähintään 8 viikkoa, mutta ei pidempään kuin 11 viikkoa.

SURUSS-tutkimuksessa ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulan (PAPP-A ja vapaa β -hCG) herkkyys oli raskausviikolla 10 peräti 83 % kun vääriä positiivisia oli 5 % (1). Menetelmän herkkyys heikkenee nopeasti raskausviikojen edetessä. Riskiryhmän kokoon vaikuttaa myös iäkkäämpien äitien osuus,

sillä käytetty riskinlaskentaohjelma painottaa äidin ikää. Englannissa ei tällä hetkellä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulaa ainoaksi seulontamenetelmäksi, vaan tulokset tulisi yhdistää niskaturvotusmittaukseen (6, 11).

Jatkotutkimukset:

Laboratorio ilmoittaa riskiluvun neuvolaan tai äitiys-/perinnöllisyyspoliklinikalle. Jatkotutkimuksia varten neuvola tai äitiys-/perinnöllisyyspoliklinikka varaa ajan asianmukaiseen neuvontaan sekä ultraäänitutkimukseen. Neuvonnan jälkeen tehdään ultraäänitutkimus, jossa mitataan sikiön pää-perämitta. Jos raskauden kesto on yliarvioitu eli istukan kehitys ei vastaa oletettua raskauden kestoja, voi seulontatestin tulos olla virheellisesti positiivinen. Riskiluku lasketaan tällöin uudestaan käyttäen oikeaa raskauden kestoja. Jos raskauden kesto vastaa alle 8 raskausviikkoa, otetaan seulontanäytteet uudelleen, kun raskausviikkoja on vähintään 8. Tilanteissa, joissa seulontapositiivisuus on varmistunut, kerrotaan äidille mahdollisuudesta tehdä istukka- tai lapsivesitutkimus, josta tutkitaan sikiön kromosomit.

Niskaturvotusmittaus

Ultraäänitutkimus tehdään joko vatsanpeitteiden päältä tai emätinanturilla. Niskaturvotuksen laajuutta voidaan käyttää trisomioiden riskiä arvioivana seulontatutkimuksena raskausviikoilla 10–13, ennen kuin sikiön imunestekierto on kehittynyt. Mittauksessa olennaista on mittapisteiden oikea asettaminen (kuva 5). Vaihtelut mittaustuloksissa niin eri mittaajien kuin eri laitteiden välillä voivat olla huomattavia (1). Niskaturvotuksen laajuus suhteutetaan pää-perämittaan, 95 persentiiliin ylitys tulkitaan poikkeavaksi.



Kuva 5. Lisääntynyt niskaturvotus (nuoli) raskausviikolla 12+2

Poikkeava niskaturvotus on kromosomipoikkeavuuteen, erityisesti trisomioihin, viittaava löydös. Yksinään niskaturvotus on kuitenkin osoittautunut seulonta-tutkimuksena epäspesifiseksi ja teknisesti epävarmaksi (taulukko 7). SURUSS-tutkimukseen osallistuneissa keskuksissa käytettiin erilaisia ultraäänilaitteita. Niskaturvotusta ei pystytty mittaamaan 0,2–13,5 prosentissa tutkimuksista ja tulos oli epäluotettava 0,1–15,9 prosentissa tutkimuksista raskausviikoilla 10–13. Parhaallakaan laitteella ei saatu käyttökelpoista tulosta 0,3 prosentissa mittauksista. Tulosten luotettavuus parani kokemuksen myötä. Menetelmän luotettavuus riippui myös raskauden kestosta tutkimushetkellä. Jos niskaturvotusmittauksen tavoitteena oli tunnistaa 70 prosenttia trisomia 21 -raskauksista, oli väärin positiivisten määrä keskimäärin 9,6 % (1). Herkkyydellä 80 % olisi vääriä positiivisia 13–18 % (taulukko 7). Niskaturvotuksen mittausta ei enää suositella ainoaksi seulontamenetelmäksi (6, 11, 56).

Jatkotutkimukset:

Positiivinen seulontatulostulo saadaan seulontakäynnin yhteydessä ja vanhemmille annetaan tarvittava neuvonta. Perheelle tarjotaan mahdollisuus istukka- tai lapsivesinäytteen ottoon sikiön kromosomien tutkimiseksi.

Yhdistetty ensimmäisen raskauskolmanneksen seulonta (PAPP-A, β -hCG ja niskaturvotusmittaus)

Ensimmäisen raskauskolmanneksen kromosomiseulonnan herkkyys paranee, jos seerumiseulonnan (PAPP-A ja β -hCG) tulokset yhdistetään niskaturvotuksen mittaustulokseen. Ihannetilanteessa verinäyte otetaan noin viikkoa ennen ultraäänitutkimusta ja seerumiseulan tulokset ovat käytettävissä ultraäänitutkimuksen yhteydessä. Seerumiseulan tulokset voidaan tällöin yhdistää niskaturvotuksen mittaustulokseen ultraäänitutkimuskäynnin yhteydessä. Tämä mahdollistaa tulosten antamisen, neuvonnan sekä tarvittaessa jatkotutkimukseen ohjauksen saman käynnin yhteydessä. Muissa toteutusmalleissa tulos ilmoitetaan jälkikäteen.

Jos seulonnan herkkyudeksi valitaan 80 %, on väärin positiivisten seulontatulosten määrä 3,7 % (taulukko 7). Mikäli spesifisyyttä halutaan parantaa eli vähentää väärin positiivisten määrää, huononee vastaavasti menetelmän herkkyys.

Jatkotutkimukset:

Koska yhdistelmämalliin liittyy ensimmäisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimus, määritetään raskauden kesto seulontakäynnin yhteydessä. Mikäli raskauden kesto on ultraäänitutkimuksen mukaan alle 8 viikkoa, otetaan seulontanäytteet uudelleen, kun raskausviikkoja on vähintään 8. Tilanteissa, joissa seulontapositiivisuus varmistuu, voidaan neuvonta antaa saman käynnin

yhteydessä tai järjestää erillinen käynti neuvontaa varten. Jatkotutkimuksiin (istukka- tai lapsivesinäyte) ohjaus tapahtuu seulonnan ajankohdasta riippuen viikolla 10–13.

Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta

Toisen raskauskolmanneksen aikana (raskausviikoilla 14–16) käytetään merkkiaineina, joiden perusteella arvio kohonneesta 21-trisomiariskistä tehdään, alfa-fetoproteiinia (AFP), estriolia (konjugoitumaton estrioli), istukkahormonia (hCG tai β -hCG) ja inhibiini-A:ta. Jos sikiöllä on 21-trisomia, on AFP:n ja estriolin pitoisuus äidin seerumissa keskimääräistä matalampi, ja hCG:n, β -hCG:n ja inhibiini-A:n pitoisuudet keskimääräistä korkeampia (57).

Aikaisemman käytännön mukainen vain kahden merkkiaineen seulontamenetelmä (AFP ja β -hCG) osoittautui SURUSS-tutkimuksessa (1) epäspesifisemmäksi (kun sensitiivisyys on 80 %, on vääriä positiivisia 9,1 %) kuin kolmen merkkiaineen (AFP, β -hCG ja estrioli) seulontatesti (kun sensitiivisyys on 80 % on vääriä positiivisia 6,2 %). Neljän merkkiaineen (AFP, β -hCG, estrioli ja inhibiini-A) seulontatesti oli SURUSS-tutkimuksessa spesifisin (kun sensitiivisyys on 80 %, on vääriä positiivisia 3,9 %) (1) (taulukko 7). Sitten inhibiini-A:n käyttökelpoisuutta seulontaan soveltuvana merkkiaineena on päädytty selvittämään uudessa pilottitutkimuksessa ennen sen laajempaa käyttöönottoa (5, 6)

Jatkotutkimukset:

Trisomia 21:n riski arvioidaan äidin iän, raskauden keston ja merkkiaineiden seerumipitoisuuksien perusteella. Jos riski ylittää sovitun rajan (yleensä 1:250 tutkimushetkellä), tarjotaan perheelle mahdollisuus neuvontaan ja ultraäänitutkimuksella tehtävään raskauden keston määrittämiseen. Jos raskauden kesto on yliarvioitu, voi seulontatestin tulos olla virheellisesti positiivinen. Tällöin otetaan seulontanäytteet uudelleen, kun raskausviikkoja on vähintään 14. Jos raskauden kesto on aliarvioitu, riskiluku lasketaan uudestaan käyttäen oikeaa raskauden kesto.

Tilanteissa, joissa seulontapositiivisuus on varmistunut, kerrotaan äidille mahdollisuudesta ottaa lapsivesinäyte sikiön kromosomitutkimusta varten.

Yhdistetty ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta

Ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen yhdistetty seerumiseula (ensimmäisen raskauskolmanneksen PAPP-A yhdistettynä toisen raskauskolmanneksen nelosseulaan) paransi SURUSS-tutkimuksessa edelleen seulonnan spesifisyyttä (kun sensitiivisyys on 80 %, on vääriä positiivisia vain 1,5 %) (1).

Jatkotutkimukset: Kuten pelkässä toisen raskauskolmanneksen seerumiseulossa.

Yhdistetty kaksivaiheinen seulonta: ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonnan yhdistäminen niskaturvotusmittaukseen

SURUSS-tutkimuksessa sekä herkin että spesifisin kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmä oli kolmiportainen: siinä yhdistetään ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta (PAPP-A) ja niskaturvotusmittaus (nämä tutkimukset voidaan tehdä samanaikaisesti) toisen raskauskolmanneksen neljän merkkiaineen seerumiseulontaan (AFP, β -hCG, estrioli ja inhibiini-A).

Seulontamenetelmä edellyttää varhaista ensikäyntiä neuvolassa (viikolla 8-9), jotta neuvonta ja seulontamenetelmän moniportaisuus pystytään toteuttamaan. Kaikki tulokset viedään samanaikaisesti vasta toisen raskauskolmanneksen seerumiseulontatulosten valmistuttua riskilaskentamalliin, jonka perusteella jatkotutkimuksia tarjotaan valitun sensitiivisyys- ja spesifisyytason mukaisesti. 80 %:n herkkyystasolla väärä positiivisuus on tässä seulontamenetelmässä vain 0,6 % ja 90 %:n herkkyystasollakin vain 2,6 % (taulukko 7) (1).

Jatkotutkimukset:

Yhdistelmämalliin liittyy ensimmäisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimus, joten raskauden kesto varmistuu osana seulontamenetelmää, ennen 2. raskauskolmanneksen seeruminäytteiden ottoa. Positiivinen seulontavastaus varmistuu laboratoriotutkimusten valmistuttua, ja perheelle on järjestettävä erillinen neuvontakäynti. Jatkotutkimuksiin ohjaus tapahtuu keskimäärin viikolla 15–16 ja jatkotutkimuksena otetaan lapsivesinäyte vanhempien halutessa.

Tämän mallin ongelmiksi on esitetty pitkä odotusaika, moniportaisuus sekä epävarmuus inhibiini-A:n käyttökelpoisuudesta laajassa seulonnassa (5). Lisäksi on haluttu toimintavaihtoehto tilanteeseen, jossa niskaturvotus on huomattavan suuri.

Kromosomipoikkeavuuksien seulonnan haitat ja erityistilanteet

Millään nykyisellä kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmällä ei voida todeta sikiön kromosomipoikkeavuutta ilman kajoavaa toimenpidettä, johon liittyy keskimäärin 1 %:n keskenmenon riski. Parhaimmassakin seulontamenetelmässä jatkotutkimuksiin ohjautuu enemmän raskaana olevia naisia, joiden sikiön kromosomit ovat normaalit, kuin naisia, joiden sikiön kromosomit ovat poikkeavat. Diagnostiseen toimenpiteeseen liittyvä keskenmenoriski tulee huomioida päätettäessä, millä sensitiivisyys- ja spesifisyytäsolla kukin menetelmä otetaan käyttöön.

Kromosomipoikkeavuuksien seulonta ja myös diagnostiikka on monisikiöraskauksissa epätarkempaa kuin yksisikiöisissä raskauksissa. Monisikiöraskauksissa istukan koko ja kehitysaste vaihtelevat, mikä vaikeuttaa biokemiallisten arvojen tulkintaa. Kaksosraskauksissa seerumin merkkiainepitoisuudet ovat lähes kaksinkertaiset yksisikiöisiin raskauksiin verrattuna ja karkea riskiarvio voidaan laskea tämän mukaisesti (58). Vanhemmille voidaan antaa arvio vain siitä, onko riski kromosomipoikkeavuuksiin lisääntynyt vai ei. Niskaturvotusmittaus lienee näissä monisikiöraskauksissa luotettavampi kuin pelkkä seerumiseulontatulokset (59).

Kun raskaus on käynnistynyt luovutetun munasolun avulla, käytetään riskilaskentaohjelmassa luovuttajan ikää, ei raskaana olevan naisen ikää. Tämä on erityisen tärkeää, kun raskaana olevan ikä on yli 35 vuotta, jolloin tietokoneohjelma saattaa antaa (äidin iän johdosta) virheellisesti korkean riskin.

Seerumiseulonnan lisähyödyt

Äidin seerumin poikkeavan korkea AFP-pitoisuus, yli 2,5 MoM (2,5 x mediaaniarvo), voi olla merkinä sikiön keskushermostoputken sulkeutumishäiriöstä tai jostain muusta rakenteen poikkeavuudesta, jossa iho ei peitä sikiön kudoksia (esimerkiksi omfaloseeale) (45). Harvinainen Suomessa esiintyvä vaikea munuaistauti, kongenitaalinefroosi (CNF), nostaa myös aina äidin seerumin AFP-pitoisuutta 15. raskausviikolla (44, 47).

Sikiön kromosomien tutkimusmenetelmät

Sikiön kromosomitutkimus on diagnostinen jatkotutkimus, jossa varmistetaan, onko sikiöllä kromosomipoikkeavuus. Kromosomitutkimus voidaan tehdä myös epäiltäessä, että todettuun rakennepoikkeavuuteen liittyy myös kromosomipoikkeavuus. Sikiön kromosomitutkimuksessa nähdään luotettavasti ylimääräiset ja puuttuvat kromosomit sekä yksittäisten kromosomien rakenteelliset muutokset pieniä muutoksia lukuun ottamatta. Vaikka kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmät on kehitetty lähinnä 21-trisomian riskin tunnistamiseksi, todetaan jatkotutkimuksissa myös monia muita kromosomipoikkeavuuksia (vrt. taulukko 2).

Sikiötutkimuksia tehdään myös tilanteissa, joissa perheessä tai suvussa on esiintynyt vaikeita perinnöllisiä sairauksia ja perinnöllisen taudin esiintyminen sikiössä on mahdollinen. Kun periytyvän sairauden diagnoosi sekä sairauden geenin tarkka paikka tunnetaan, voidaan sikiön DNA-näytteiden avulla varmistaa tai sulkea pois mahdollinen sikiön sairaus.

Sikiön kromosomit voidaan tutkia raskauden keston nähdessä aikajärjestyksessä istukka-, lapsivesi- tai napsuoniverinäytteestä. Menetelmien tärkeimmät erot on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8. Näytteenottomenetelmien erot sikiön kromosomitutkimuksessa

	Istukkanäyte	Lapsivesinäyte	Napasuoniverinäyte
Näytteenotto	Raskausviikolla 10–14	Raskausviikolta 15	Raskausviikolta 18
Tulosten valmistuminen	Yleensä 1-2 viikossa	Yleensä 2-4 viikossa	Yleensä 2-4 päivässä
Toimenpiteeseen liittyvä keskenmenoriski	1 %	≤1 %	Jopa 15 %
Tulkintaongelmia	Istukkamosaikismi, riittämätön näyte	Harvoin	Harvoin
Lisähyöty	Hyvä DNA-tutkimuksen mahdollisuus	Lapsiveden AFP-pitoisuuden tutkimus	

Istukkanäytetutkimus

Istukkanäyte voidaan ottaa turvallisimmin 10. raskausviikon jälkeen. Sitä aikaisemmin otettu näyte saattaa lisätä harvinaista sikiön raajavaurion riskiä (60). Näyte otetaan ultraääniohjauksessa vatsanpeitteiden läpi näytteenotto-neulalla. Näytteeksi otetaan korionkalvon villuksia (sormilisäkkeitä), joissa on sama perimä ja kromosomisto kuin varsinaisessa sikiössä. Toimenpiteenä istukkanäytteen otto on vaativampi kuin lapsivesinäytteen otto (60-62). Keskenmenoriskin arvioidaan olevan istukkanäytteen otossa hieman suurempi kuin lapsivesinäytteen otossa (60, 62) ja keskimääräinen keskenmenoriski on kansainvälisten tutkimusten perusteella noin 1 % (1 toimenpide 100:sta johtaa raskauden keskeytymiseen) (1, 62). Suomessa ei pienemmissä synnytysairaaloissa oteta istukkanäytteitä.

Istukkanäytteestä voidaan useimmiten saada kromosomitutkimukseen sopivia jakautuvia soluja ilman viljelyä (ns. suora valmiste). Parempilaatuisia kromosominäytteitä saadaan viljellyistä soluista. Istukkanäytteestä tehdäänkin aina useampi viljely: pulloviljely ja ns. suora viljely. Suorassa viljelyssä soluja viljellään petrimaljoilla olevilla peitinlaseilla, jolloin tutkimustulos saadaan valmiiksi 1-2 viikossa näytteenotosta. Jos suora viljely ei onnistu, joudutaan odottamaan soluviljelyn valmistumista ja tulos saadaan 2-4 viikon kuluessa.

Istukkasolujen kromosomitutkimuksessa päästään yleensä samaan tarkkuuteen kuin lapsiveden kromosomitutkimuksessa. Joissakin tapauksissa saattaa istukan kromosomitutkimuksessa löytyä poikkeavuus vain osassa tutkituista soluista. Normaali solulinja edustaa useimmiten sikiön kromosomistoa ja poikkeava solulinja rajoittuu istukan alueelle. Tällainen mosaikismiepäily joudutaan varmistamaan lapsivesinäytteen ja/tai napasuoniveren kromosomitutkimuksen avulla.

Koska istukan villuskudoksessa on runsaasti solujen tumia, voidaan siitä tarvittaessa tehdä myös DNA-eristys haluttaessa sulkea pois sellainen suvussa esiintyvä perinnöllinen tauti, jonka geenivirhe on tunnettu.

Lapsivesitutkimus

Lapsivesinäyte voidaan ottaa, kun lapsivettä on riittävä määrä eli yleensä vasta 15. raskausviikon jälkeen. Myös lapsivesinäyte otetaan neulalla vatsanpeitteiden läpi ultraääniohjauksessa, mutta se on teknisesti helpompi kuin istukkanäytteen otto. Lapsivesinäytteen ottoon liittyvä keskenmenoriski onkin arvioitu hieman pienemmäksi kuin istukkanäytteen ottoon liittyvä riski.

Lapsivedessä on aina jonkin verran sikiön soluja, jotka viljellään kromosomitutkimusta varten. Lapsivesinäytteestä aloitetaan myös useampi viljely: pulloviljely ja ns. suora valmiste, jossa solut viljellään petrimaljoilla olevilla peitinlaseilla. Peitinlaseilla kasvavista soluista tutkimustulos on valmis keskimäärin 2 viikon kuluessa. Jos tämä ei onnistu, tutkitaan viljelypullon näyte, jolloin tulos saadaan 2-4 viikon kuluessa.

Lapsivesinäytteestä määritetään kromosomien lisäksi yleensä myös AFP-pitoisuus. AFP-pitoisuus voi olla korkea, jos sikiöllä on sellainen rakenteen poikkeavuus, jossa iho ei peitä sikiön kudoksia (esim. hermostoputken sulkeutumishäiriö) tai suomalaiseen tautiperintöön kuuluva kongenitaalinefroosi (44, 45, 47).

Napaveritutkimus

Sikiöltä voidaan ottaa 18. raskausviikon jälkeen näyte napalaskimosta kromosomitutkimusta varten. Näytteenotto on vaativampi toimenpide kuin istukka- tai lapsivesinäytteen otto, eikä aina onnistukaan. Keskenmenoriski napaverinäytteen otossa on myös suurempi. Tarkkaa arviota ei ole saatavissa, joskin jopa 15 %:n keskenmenolukuja on esitetty (63).

Napasuoniverinäytteestä saadaan vastaus muutamassa päivässä. Napaverinäytettä tarvitaan tilanteessa, jossa sikiön aikaisemmissa kromosomitutkimuksissa todettu mosaikismi (osa kromosomeista on poikkeavia ja osa normaaleja) aiheuttaa tulkintavaikeuksia, aikaisempi kromosomitutkimus on muista syistä vaikeasti tulkittava tai jos raskauden myöhäisen ajankohdan vuoksi ei enää ehditä tehdä lapsivesitutkimusta.

Istukka-, lapsivesi- tai napaverinäytteen FISH-tutkimus

FISH (fluorescence in situ hybridization) -tutkimuksessa käytetään kromosomispesifisiä koettimia tunnistamaan tiettyjä kromosomipoikkeavuuksia, jolloin solujen ei tarvitse olla jakautumisvaiheessa toisin kuin tavallisessa kromosomitutkimuksessa. FISH-tutkimuksella on mahdollista selvittää, onko sikiöllä jokin tavallisista trisomioista: 21-, 18- tai 13-trisomia (64). FISH-tutkimuksia voidaan käyttää myös yksittäisten perheiden kohdalla, joilla on tiedossa tietyn kromosomipoikkeavuuden periytymisen riski (esimerkiksi kromosomien 4 ja 5

lyhyen varren pienet puutokset eli deleetiot). FISH- tutkimusta käytetään nykyään rajatusti jonkin erityisen ongelman selvittämiseen ja se tehdään tällöinkin tavanomaisen kromosomitutkimuksen lisäksi. Mikäli sikiön istukka- tai lapsivesinäytteistä tehtäisiin pelkästään trisomioiden FISH-tutkimukset, jäisivät monet merkittävät sikiön kromosomipoikkeavuudet havaitsematta (vrt. taulukko 2).

Kehitteillä olevat kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmät

Nykyiset seulontamenetelmät tunnistavat vain kromosomipoikkeavuuden riskin, minkä vuoksi on kehitetty menetelmää, jonka avulla pystyttäisiin eristämään äidin verenkierrosta sikiöperäisiä soluja. Näistä voitaisiin FISH-menetelmän avulla tunnistaa valitut sikiön kromosomipoikkeavuudet (65). Tämän menetelmän avulla voitaisiin välttää kajoaviin toimenpiteisiin liittyvä keskenmenoriski. Tutkimuksissa testin herkkyys on ollut heikoimpien seulontatestien luokkaa eli noin 65 %.

Myös seerumiseulontaan käytettävien merkkiaineiden vaihtoehdot lisääntyvät. Lupaavimmalta näyttää tällä hetkellä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tutkittava ADAM12 (66, 67).

Tutkimuskohteena on lisäksi sekä lapsivedestä että äidin verenkierrosta todettu vapaa sikiöperäinen DNA (68-70). Sikiön trisomisten solujen apoptoosi (itseohjautuva tuhoutuminen) on ilmeisesti kiihtynyt, minkä seurauksena sikiöperäisen vapaan DNA:n pitoisuus sekä lapsivedessä että äidin verenkierrossa on suurentunut verrattuna normaaliraskauteen. Pitoisuuseroa voitaisiin käyttää trisomiaraskauksien tunnistukseen, mutta testi on toistaiseksi liian epäspesifinen. Lapsiveden vapaasta sikiöperäisestä DNA:sta voitaisiin vertailevan genomisen hybridisaation avulla tunnistaa sikiön trisomioiden lisäksi myös kromosomien puutokset (deleetiot) ja kahdentumat (duplikaatiot).

Sikiön kromosomitutkimus äidin iän perusteella

Tavallisimpien kromosomipoikkeavuuksien, 21-trisomian eli Downin oireyhtymän ja muiden trisomioiden, todennäköisyys sikiöllä lisääntyy äidin iän myötä (taulukko 9). Koska kromosomipoikkeavuudet aiheuttavat sekä alkuraskauden keskenmenoja että sikiökuolemia raskauden myöhemmissäkin vaiheissa, on kromosomipoikkeavuuksien ilmaantuvuus korkein raskauden alussa ja pienin elävänä syntyneillä (16).

Taulukko 9. Trisomia 21 -oireyhtymän esiintyminen eri raskausviikolla eri-ikäisten naisten raskauksissa. Lähde Snijders RJ. ym. (16)

Äidin ikä (vuosia)	Raskauden kesto (viikot)		
	16	20	40
20	1/1068	1/2000	1/1295
25	1/946	1/1062	1/1147
30	1/626	1/703	1/759
35	1/249	1/280	1/302
36	1/196	1/220	1/238
37	1/152	1/171	1/185
38	1/117	1/131	1/142
39	1/89	1/100	1/108
40	1/68	1/76	1/82
41	1/51	1/57	1/62
42	1/38	1/43	1/46
43	1/29	1/32	1/35
44	1/21	1/24	1/26
45	1/16	1/18	1/19

Suomessa on tehty sikiön kromosomitutkimuksia äidin iän perusteella 1970-luvun puolivälistä alkaen ja ikäraja vaihtelee nykyään 35–40 vuoden välillä. Yli 35-vuotiaiden osuus synnyttäjistä on noussut viimeisen 10 vuoden aikana ja vuonna 2002 35 vuotta täyttäneiden äitien osuus kaikista synnyttäjistä oli Suomessa jo 19,2 % (taulukko 10). Näin suuren ryhmän ohjaaminen suoraan sikiön kromosomitutkimukseen ei ole eettisesti perusteltua.

Synnyttäjistä yli 40-vuotiaita on vajaa 4 %. Heidän raskauksistaan 2,5–8 %:ssa todetaan kromosomipoikkeavuus 16. raskausviikolla otetussa lapsivesinäytteessä (17). Istukkanäytteistä tutkittuna kromosomipoikkeavuuden riski on noin 15 % suurempi. Pelkästään äidin ikään liittyvän kohonneen kromosomipoikkeavuuden riskin vuoksi yli 40-vuotiaat ovat voineet useissa kunnissa valita suoraan istukkanäytteen tai lapsivesitutkimuksen ilman esiseulontaa. Tässä ikäryhmässä noin puolet äideistä (40–60 %) ohjautuu seulontaposiitivisten ryhmään käytettäessä ohjelmia, joissa äidin ikä on huomioitu riskitekijänä (71, 72). Osallistumalla seulontaan voi täten myös yli 40-vuotias äiti osoittautua matalaan riskiin kuuluvaksi.

Taulukko 10. Yli 35-vuotiaiden osuus synnyttäjistä Suomessa vuosina 1987–2003. Lähde: Stakes/ Syntymärekisteri

Vuosi	≥ 35 v.	%	≥ 40 v.	%	Synnyttäjät yhteensä
1987	7 889	13,3	1 426	2,4	59 397
1988	8 329	13,3	1 543	2,5	62 814
1989	8 290	13,2	1 581	2,5	62 902
1990	9 045	13,9	1 747	2,7	64 961
1991	8 812	13,6	1 609	2,5	64 798
1992	9 206	13,9	1 700	2,6	66 015
1993	8 887	13,9	1 610	2,5	64 130
1994	9 226	14,4	1 619	2,5	64 142
1995	9 422	15,1	1 718	2,8	62 198
1996	9 509	15,9	1 659	2,8	59 740
1997	9 748	16,7	1 767	3,0	58 343
1998	9 790	17,5	1 797	3,2	56 053
1999	10 280	18,1	1 821	3,2	56 704
2000	10 254	18,4	1 823	3,3	55 854
2001	10 405	18,9	1 861	3,4	55 137
2002	10 509	19,2	1 907	3,5	54 698
2003	10 829	19,4	2 064	3,7	55 789

Sikiön poikkeavuuksien seulontojen kustannusvaikuttavuustutkimukset

Kansainvälisiä kustannus-vaikuttavuusarviointeja erilaisista sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulontamenetelmistä on julkaistu melko paljon. Taulukkoon 11 on koostettu tärkeimmät viimeisen viiden vuoden aikana julkaistut ulkomaiset tutkimukset. Tutkimukset ovat keskittyneet lähinnä 21-trisomian seulontamenetelmien arviointiin. Tutkimuksiin mukaan otetut kustannustekijät sekä käytetyt yksikkökustannukset vaihtelevat.

Suomessa valmistui vuonna 1996 Leivon ym. tutkimus (73), jossa on arvioitu yhden raskaudenaikaisen ultraäänitutkimuksen kustannuksia suhteessa saavutettuun perinataalikuolleisuuden laskuun. Tutkimuksessa huomioitiin seulonnan aiheuttamat kustannukset ja sen avulla saavutetut kustannussäästöt, kun terveydenhuollon resurssien käyttö väheni. Ultraäänitutkimuksen avulla vältetyn yhden perinataalikuoleman kustannussäästö oli 65 680 mk (11 000 €). Muita julkaistuja kotimaisia raskaudenaikaiseen sikiöiden seulontaan liittyviä kustannus- tai kustannusvaikuttavuustutkimuksia ei ole tämän raportin tekijöiden tiedossa.

Taulukko 11. Ulkomaiset kustannusvaikuttavuusarviot

Tekijä, vuosi ja maa	Tutkimuskohde	Arvioidut kustannukset	Arvioitu vaikuttavuus	Tärkeimmät ilmoitettut tulokset
Biggio JR ym. 2004 USA	1. ja 2. raskauskolmanneksen aikaisen trisomia 21 -seulontamenetelmän kustannusvaikuttavuuden ja turvallisuuden vertailu alle 35-vuotiaiden naisten kohdalla.	Suorat ja epäsuorat (säästyneet hoitokustannukset) terveydenhuollon kustannukset.	Diagnosoidut trisomia 21-raskaudet, trisomia 21-syntyvyyden väheneminen ja kajoavien toimenpiteiden aiheuttamat keskenmenot.	Kokonaiskustannuksiltaan edullisin vaihtoehto on yhdistetty kaksivaiheinen seula, jossa tulokset ilmoitetaan vaiheittain. Sen avulla löydetään myös eniten poikkeavuuksia, mutta siihen liittyy eniten toimenpiteestä johtuvia keskenmenoja. Mikäli alle 70 % positiivisen seulontatuloksen saaneista äideistä päätyy raskauden keskeytykseen, muuttuu edullisimmaksi menetelmäksi 2. raskauskolmanneksen neljän markerin seerumiseula.
Harris AH 2004 Australia	Opportunistisen NT-ultraääniseulonnan vertailu muihin trisomia 21-seulontamenetelmiin.	Suorat terveydenhuollon kustannukset.	Diagnosoidut trisomia 21-raskaudet, trisomia 21-syntyvyyden väheneminen.	Ikäindikaation kanssa oli 1. raskauskolmanneksen yhdistetyn seulonnan inkrementaalinen kustannus 105 500 Australian dollaria (AUD) löydettyä poikkeavuutta kohden verrattaessa menetelmää 2. raskauskolmanneksen seerumiseulontaan. Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonnan inkrementaalinen kustannus oli 62 000 AUD löydettyä poikkeavuutta kohden verrattaessa tilanteeseen, jossa mitään seulontaa ei ole käytössä.
Harris RA ym. 2004 USA	Ikään tai muihin riskitekijöihin perustuvan kajoavan seulontamenetelmän taloudellinen arviointi.	Suorat ja epäsuorat terveydenhuollon kustannukset.	Laatupainotetut elinvuodet.	Lapsivesitutkimuksen inkrementaalinen kustannus saavutettua laatupainotettua lisäelinvuotta kohden on 15 000 USD riippumatta äidin iästä tai muista riskitekijöistä verrattaessa tilanteeseen, jossa mitään seulontamenetelmää ei ole käytössä.
Ritchie K ym. 2004 Skotlanti	Kuuden erilaisen 1. ja 2. raskauskolmanneksen ultraäänin- ja seerumiseulontayhdistelmän kustannusten ja vaikutusten vertailu mallintamalla.	Suorat terveydenhuollon kustannukset.	Diagnosoidut sikiöpoikkeavuudet, väärän negatiivisen seulontatuloksen saaneet ja elävänä syntyvät sikiöt, jatkotutkimukset ja jatkotutkimusten aiheuttamat keskenmenot.	Seulontojen kokonaiskustannukset 50 000 osallistujaa kohti vaihtelivat 5,2–8,4 miljoonan punnan välillä. Poikkeavuuksia seulontojen avulla arvioitiin löydettyvän 185–334, kun diagnosoimatta jääneiden elävänä syntyvien määrä vaihteli 91–201 välillä. Jatkotutkimusten aiheuttamien keskenmenojen määräksi arvioitiin puolestaan 8–16.

Cusick W ym. 2004 USA	1. raskauskolmanneksen yhdistetyn ja 2. raskauskolmanneksen kolmen markerin seerumiseulonnan kustannusten vertailu trisomia 21 -seulonnassa.	Suorat ja epäsuorat (säästyneet hoitokustannukset) terveydenhuollon kustannukset.		Yhdistetty 1. raskauskolmanneksen seula oli kokonais- tannuksiltaan 17–29 % halvempi kuin vertailun kohteena oleva 2. raskauskolmanneksen seerumiseula, kun 21-tri- soman elinikäiset hoitokustannukset huomioidaan.
Wald NJ ym. 2003	1. ja 2. raskauskolmanneksen aikaisen 21-trisomian seerumi-, virtsa- ja ultraääniseulontojen vaikut- vuuden, turvallisuuden ja kustannusvaikutavuuden vertailu.	Suorat terveydenhuollon kustannukset.	Diagnosoidut 21-trisomia raskaudet.	Kustannus seulonnan avulla löydettyä poikkeavuutta kohden oli 15 300 punttaa yhdistetyssä kaksivaiheisessa seulonnassa, kun seulonnan herkkyydeksi asetettiin 85 %. Vastaavasti 2. raskauskolmanneksen seerumiseulan avulla löydetyn poikkeavuuden kustannus oli 16 800 punttaa ja yhdistetyn 1. raskauskolmanneksen seulan avulla löydetyn poikkeavuuden 19 000 punttaa.
Gilbert RE ym. 2001	1. ja 2. raskauskolmannek- sen aikaisen 21-trisomian seulontamenetelmien vaikutavuus, turvallisuus ja kustannusvaikutavuus.	Suorat terveydenhuollon kustannukset.	21-trisomian syntyvyyden väheneminen.	Verrattaessa tilanteeseen, jossa mitään seulaa ei ole käytössä, oli NT-ultraääniseulonnan inkrementaalinen kustannus 22 000 punttaa kutakin tunnistettua 21-trisomi- aa kohden, kun oletusarvona oli raskauden keskeyttämi- nen. Verrattaessa yhdistettyä kaksivaiheista seulaa NT-ult- raääniseulaan oli sen inkrementaalinen kustannus 52 000 punttaa, yhdistetyn 1. raskauskolmanneksen kustannus 57 000 punttaa ja 2. raskauskolmanneksen seerumiseu- lonnan 75 000 punttaa.
Bricker L ym. 2000 Iso-Bri- tannia	Systemaattinen kirjalli- suuskatsaus ja mallinnus 1., 2. ja 3. raskauskolman- neksen aikaisen ultraäänii- seulonnan kustannusvai- kuttavuudesta.	Suorat terveydenhuollon kustannukset.	Raskauden aikana diagno- soidut seulonnan kohteena olleet poikkeavuudet	Yksi 2. raskauskolmanneksen aikana toteutettu ultraäänii- tutkimus osoittautui tutkijoiden mukaan kustannusvaikut- tavimmaksi vaihtoehdoksi. Yksi 3. raskauskolmanneksen aikana toteutettu ultraäänitutkimus näyttäisi myös olevan kustannusvaikuttava vaihtoehto, mutta menetelmään liittyi muita sen arviointiin liittyviä ongelmia (kuten mah- dollisen raskauden keskeytyksen ajankohta). Yhden 2. raskauskolmanneksen aikaisen ultraäänitutkimuksen avul- la löydetyn poikkeavuuden hinnaksi raportissa arvioitiin 2 300–24 500 punttaa.

SEULONNASTA TIEDOTTAMINEN

Seulontatutkimukset ovat vapaaehtoisia. Jotta itsenäinen päätöksenteko seulontaan osallistumisesta olisi mahdollista, pitäisi sen perustua asialliseen ja luotettavaan tietoon seulonnan menetelmistä, tavoitteista ja mahdollisista haitoista kaikissa seulontaprosessin vaiheissa (9). Tiedon ja neuvonnan antaminen tapahtuu Suomessa parhaiten neuvolassa. Tietoa seulonnan tavoitteista, menetelmistä ja jatkotutkimuksiin ohjaamisesta voidaan antaa monessa muodossa. Kirjalliseen informaation on kotona helppo palata ja se mahdollistaa myös puolison tiedonsaannin, mikäli hän ei ole ollut neuvolakäynnillä mukana. Myös henkilökohtainen neuvonta on tärkeää, jotta omat erityiset huolenaiheet ja kysymykset tulevat käsitellyiksi. Tietoa näissä asioissa annetaan harvoin liikaa, paremminkin on ilmennyt tiedon puutetta (74, 75).

Tiedon saaminen ei kuitenkaan tarkoita, että asianomainen olisi omakohtaisesti ymmärtänyt seulontaan osallistumisen mahdolliset seuraamukset. Yleisesti ottaen väestön tietämys raskauden ajan seulontojen perusteista, väärän positiivisen merkityksestä ja yksilön riskeistä seulonnan eri vaiheissa on heikko. On myös esitetty, että mitä monimutkaisempi ja moniosaisempi seulontamenetelmä, sitä heikommin tieto tulee ymmärretyksi. Hyvän ja asiallisen neuvonnan ei ole todettu lisäävän ahdistusta (9).

Sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulonnat ovat hyvin aikaisidonnaisia ja riski ohjailevaan neuvontaan on jo tämän vuoksi olemassa - esimerkiksi varhaisraskauden seerumiseula ei ole mahdollinen enää 12. raskausviikon jälkeen. Santalahti ym. (76) totesi 90-luvun alussa Suomessa tehdyssä tutkimuksessa, että 22 % oli kokenut seerumiseulonnan neuvola-seurannan rutiiniin kuuluvana toimenpiteenä. Peräti 85 % oli kokenut, että ultraääniseulontatutkimus oli osa normaalia neuvolatoimintaa.

Osallistumisesta päättäessä asianomaisen tulee saada riittävästi tietoa seulotavista rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksista. Jokainen etsitty poikkeavuus on ennusteeltaan erilainen (ks. kappale 3 ja liite 1). Myös yksittäiseen poikkeavuuteen liittyvä ennuste voi vaihdella yksilöiden välillä. Esimerkiksi Downin oireyhtymään liittyvien oireiden, eri elinten toimintahäiriöiden ja henkilön suorituskyvyn taso vaihtelee suuresti (14). Santalahti ym. (76) ovat todenneet myös, että seulontaan osallistumisen ja raskauden keskeyttämisen halukkuus vähenee, mikäli raskaana olevan naisen lähipiiriin kuuluu henkilö, jolla on synnynnäinen poikkeavuus.

Positiivisen seulontatuloksen merkitys tulee kertoa jo ennen seulontatutkimukseen osallistumista. Seulontamenetelmän tunnusluvut (sensitiivisyys ja spesifisyys) tulee kertoa ymmärrettävässä muodossa (77). Positiivinen seulontatulokset aiheuttaa aina ahdistusta, ja väärä positiivinen seulontatulokset voi aiheuttaa koko raskauden kestävän tai jopa pidempikestoisen huolen sikiön terveydestä (9,

74, 75). Positiivinen seulontatulokset aiheuttaa lähes poikkeuksetta lisätiedon tarpeen, joka asiaan perehtyneen lääkärin tai kättilön/terveydenhoitajan tulisi viipeettä tyydyttää.

Seulonnan jatkotutkimuksena usein tehtävään istukka- tai lapsivesinäytteen ottoon liittyvästä keskenmenon riskistä tulee kertoa, se voi vaikuttaa vanhempien päätökseen osallistua niin seulontaan kuin jatkotutkimuksiin. Negatiivinen seulontatulokset ja jatkotutkimuksessa todetut normaalit kromosomit eivät takaa terveen lapsen syntymää, vaikka vanhemmat saattavat virheellisesti olettaa niin. Myös tästä kertominen on jo neuvontavaiheessa tärkeää.

Jos jatkotutkimuksissa ilmenee poikkeavuutta sikiön kromosomeissa tai rakenteessa, vanhemmille on järjestettävä varsinainen perinnöllisyysneuvonta perinnöllisyyslääketieteen ammattilaisen toimesta (78). Vanhemmille selvitetään tutkimustulokset ja niiden merkitys sikiön terveyden kannalta sekä toimintavaihtoehdot: raskauden jatkaminen tai keskeyttäminen. Vanhemmat tarvitsevat usein harkinta-aikaa ennen lopullisen päätöksen tekoa. Jos sikiötutkimuksissa todetun kehityshäiriön vaikeusaste ja tarkka laatu ovat epäselvä, lopullinen päätöksenteko voi vaatia myös lisätutkimuksia (esimerkiksi ultraäänitutkimusseuranta, napasuoniveren kromosomitutkimus, vanhempien kromosomitutkimus), jotka voivat selventää sikiön ennustetta. Henkilökohtainen kontakti perheeseen, jossa lapsella on vastaava poikkeavuus, voi myös auttaa vanhempia tarkentamaan omakohtaista käsitystään todetun poikkeavuuden merkityksestä.

Seulontaohjelmaa suunniteltaessa on huolehdittava seulontaan osallistuvan henkilöstön (seulonasta tiedottavat, näytteenottajat, vastausten antajat, jatkotutkimuksen tekijät) hyvästä koulutuksesta ja yhteistyöstä. Vanhemmille tulee antaa asiallista, puolueetonta ja joka seulontatasolla yhtenevää informaatiota. Kunkin vanhemman yksilölliset tarpeet tulee huomioida ja on todennäköistä, että vanhemmille annetaan edelleen liian vähän tietoa itsenäistä päätöksentekoa varten. Seulontaorganisaation on varauduttava poikkeavien tutkimustulosten löytymiseen, harvinaistenkin löydösten lisäselvittelyihin ja tulkintaan sekä vanhempien asianmukaiseen neuvontaan niin moneen otteeseen kuin siihen on tarvetta. Mahdollisen raskaudenkeskeytyksen jälkeen sikiö on tutkittava huolellisesti ja vanhemmille on annettava perinnöllisyysneuvonta ennen seuraavia raskauksia.

Vapaaehtoisuus ja tietoinen päätöksenteko osallistumisesta

Terveystieteiden tutkimuskeskuksemme korostetaan yksilön oikeutta tehdä oma, tietoon perustuva päätöksensä niistä hoito- ja tutkimustoimenpiteistä, joita hänelle ollaan suunnittelemassa tai tarjoamassa. Tämä on kirjattu hyvin selkeästi lakiin potilaan oikeuksista (79). Sama tulee yksiselitteisesti esille laissa lääketieteellisestä tutkimuksesta (80).

Tietoon perustuva päätöksenteko edellyttää, että tarjolla oleva informaatio on objektiivista, oikeaa ja riittävää. Raskaudenaikaiset seulonnat rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien riskin toteamiseksi ovat vaikeasti ymmärrettäviä menetelmiä. Ei ole todennäköistä, että kaikki omaksuisivat asiasta kaiken mahdollisen tiedon, vaan yksilölliseen päätöksentekoon tarvittavan tiedon määrä vaihtelee suuresti. Kun tutkimuksista tiedottamista suunnitellaan, tulisi huomioida mahdollisuus helposti syventää ja laajentaa tietoa omia tarpeita vastaavaksi. On myös todennäköistä, että kaikki raskaana olevat eivät täysin ymmärrä seulontaprosessin monipuolisuutta eivätkä myöskään osaa varautua erilaisiin yllättäviin vastauksiin seulonnan eri vaiheissa.

Jos seulontoja tarjotaan esimerkiksi 56 000:lle raskaana olevalle naiselle vuosittain, on vaikea kuvitella, että he kaikki todella päätyisivät osallistumaan tai kieltäytyisivät seulonnasta tietoon perustuvan ratkaisun seurauksena. Kun Kuopiossa viime vuosikymmenellä tarjottiin tutkimusprojektin yhteydessä perinnöllisten tautien kantajaseulontoja erilaisina yhdistelminä, osallistuivat raskaana olevat niihin 87–92 prosenttisesti (81). Väitöskirjassaan Kallinen (81) arvioi tämän kuvastavan sitä, että raskaana olevat suhtautuvat myönteisesti neuvolan tarjoamaan seulontaan. Osittain samaa aineistoa tutkinut sosiologi Jallinoja (82) päätteli omassa väitöskirjassaan, että korkea osallistumisprosentti saattoi yhtä hyvin kuvastaa innostusta testiin tai sitä, että raskaana oleva antoi itsensä ohjautua luotettavaksi kokemansa neuvolan tarjoamaan testiin. Tätä näkemystä tukee Hietalan tutkimus (83, 84) Helsingin äitiysneuvoloissa toteutettuun AGU-seulontaan osallistujista, joista 86 % ilmoitti yhdeksi osallistumisensa syyksi halun osallistua kaikkiin neuvolassa tarjottuihin testeihin. Myös Santalahden ym. tulokset (76, 85, 86) osoittavat, että monet raskaudenaikaisiin seulontoihin osallistuvat naiset kokivat niin seerumi- kuin ultraääniseulonnan itsestään selvänä rutiinitapahtumana.

Seulonnan tarjoaminen sinänsä voi monella tavalla vaikuttaa kansalaisten arvoihin ja ohjata heidän valintojaan. Julkisen terveydenhuollon tarjoamasta seulonnasta kieltäytyminen voidaan kokea oppositioon asettumisena ja kieltäytyjä saattaa kokea ottavansa vastuun seuraamuksista omille harteilleen. Seulontaa suunnittelevien on tärkeää ymmärtää, ettei seulontaan osallistuminen ole aina riittävään tietoon perustuva valinta.

Seulonnan periaatteisiin kuuluu, että seulontaan osallistumattomia hoideetaan raskauden aikana samoin kuin osallistuneita. Terveystieteissämme ei kohdella ihmisiä eri tavoin siitä riippuen, onko heidän käytöksellään tai valinnoillaan ollut jotain osuutta taudin synnyssä. Mahdollisten kantajaseulontojen mutta myös sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontojen yhteydessä tämä periaate olisi tuotava toistuvasti esiin väärinkäsitysten välttämiseksi.

Seulonnan antama viesti ja seulontaohjelman vaikutukset yhteiskunnassa ja terveydenhuollossa

Vastuu seulonnoista ja niiden järjestämisestä kuuluu seulontaohjelmia valmisteleville asiantuntijoille ja terveydenhuollon päättäjille. Sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontoja tarjotessaan terveydenhuolto väistämättä samalla ilmoittaa, että se hyväksyy raskauden keskeytyksen vaihtoehdona poikkeavan lapsen syntymälle. Terveystieteiden toiminta pyrkii yleensä kustannusvaikuttavuuteen. Tarjoamalla raskaana oleville naisille rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontaa terveydenhuolto saattaa siis viestittää, että raskauden keskeyttäminen voi olla myös kustannusvaikuttavaa.

Rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulonnan tavoitteista tulisi keskustella avoimesti. Seulontoja tarjotaan ajankohtana, jolloin Suomen lainsäädännön mukaan on mahdollista keskeyttää raskaus sikiön epäilyllä (alle 20 raskausviikkoa) tai luotettavasti todetun (20–24 raskausviikkoa) vaikean poikkeavuuden vuoksi (liite 4). Tämä on herättänyt ja tulee herättämään keskustelua siitä, eikö vammaisella ole oikeus syntyä vammastaan huolimatta. Seulontojen tarjoaminen voidaan kokea vammaisvastaiseksi ja vammaiset henkilöt voivat kokea seulontojen uhkaavan ihmisarvoaan. Suomessakin on vuonna 2000 tehty kantelu oikeuskanslerille siitä, että neuvoloissamme toteutettava 21-trisomia-oireyhtymän seulonta loukkaa näiden henkilöiden perusoikeuksia asettamalla heidät vammaisuuden perusteella eriarvoiseen asemaan. Oikeuskanslerin kanta oli, että näin ei tapahdu, koska seulontatutkimuksiin osallistuminen on vapaaehtoista. Hän kuitenkin totesi, että tämän vapaaehtoisuuden entistä selvempi korostaminen on oleellisen tärkeää.

Vapaaehtoisuuden korostamisen ohella terveydenhuollon tulee samanaikaisesti pyrkiä luomaan vammaisuudelle myönteistä ilmapiiriä ja tarjoamaan tukimuotoja, joiden avulla rakenteiltaan tai kromosomistoltaan poikkeavan lapsen kanssa eläminen ei olisi perheille taloudellisesti tai psykososiaalisesti ylivoimaista. Varmuus siitä, että myös vammaisen lapsen ja aikuisen elämän perustarpeista, koulutuksesta ja taloudellisesta turvasta huolehditaan, tuo raskaana olevalle perheelle todellista vapaaehtoisuutta ratkaisuihin, jotka koskevat niin seulontaan kuin jatkotutkimuksiin osallistumista.

Seulonalla on varsinaisen tavoitteensa ohella myös muita selvästi myönteisiä yhteiskunnallisia vaikutuksia. Hyvin toteutettu seulonta lisää tietoa kyseisistä

lääketieteen alueelta. Se myös antaa tasa-arvoisesti kaikille tietoa seulottavasta ongelmasta ja tarjoaa kaikille yhtäläisen osallistumismahdollisuuden varallisuudesta tai koulutuspohjasta riippumatta. Ultraäänitutkimusseulonta antaa myös tietoa muista raskauden kulkuun ja sikiön hyvinvointiin liittyvistä asioista, joiden merkitys tulee huomioida pohdittaessa ultraääniseulonnan vaikutuksia.

Seulonnan psykososiaaliset vaikutukset

Tavanomaisissa terveydenhuollon tilanteissa, myös perinnöllisyysneuvonnassa, asiakkaalla on jokin huoli, jonka hoitamiseksi hän kääntyy terveydenhuollon puoleen. Seulonnassa tilanne on päinvastainen: terveydenhuolto tuo asiakkaan tietoon ongelman (esimerkiksi riskin saada rakenteiltaan poikkeava lapsi) ja tarjoaa seulontaa tämän ongelman ratkaisemiseksi. Usein seulontaan osallistuva on tämäntapaisista riskeistä jo valmiiksi jonkin verran tietoinen ja hän huolestuu vain hieman lisää; tarjottu seulonta luo myös turvallisuuden tunnetta. Osa raskaudenaikaisiin seulontoihin osallistuvista huolestuu kuitenkin vaikeasti, ja huoli jää pysyväksi synnytyksen jälkeenkin (75).

On mahdollista, että raskauden alkuvaiheisiin ajoittuva seulontaprosessi vaikuttaa suhtautumiseen koko raskauteen. Trisomia 21 -seulonnasta tehdyssä tutkimuksessa osa osallistujista ei uskaltanut pitää raskautta todellisena ennen kuin normaali testitulos oli saatu – tapahtui raskauden medikalisoitumista (75). Seulonta voi myös lisätä raskauden ja sen oireiden tarkkailua, mikä saattaa aikaan jatkua lapseen kohdistuvana tarkkailuna tai ylihuolehtivuutena.

Seulonnat poimivat rajatun osan raskaana olevista naisista jatkotutkimuksiin, mutta heistä vain pienellä osalla todetaan kromosomistoltaan tai rakenteeltaan poikkeava sikiö. Väärän positiivisen seulontatuloksen merkitystä voi olla vaikea ymmärtää. Vanhempien voi olla vaikea luottaa tietoon, että sikiöllä ei olekaan etsittyä tautia. Toisaalta vanhemmat voivat olettaa, että sikiö on varmasti terve, mitä seulonta ei kuitenkaan ole varmistanut. Seulontamenetelmät eivät koskaan tunnista kaikkia sikiöiden poikkeavuuksia. Tämän vuoksi on myös mahdollista, että vääräksi seulontapositiiviseksi todetussa tilanteessa syntyneellä lapsella todetaan vastasyntyneenä tai myöhemmin imeväisiässä vaikea sairaus, jota ei käytetyllä seulontamenetelmällä voitu raskauden aikana tunnistaa. Tällainen tilanne aiheuttaa suurta hämmennystä ja voi johtaa syytelykierteeseen.

Seulonnan merkitys perhesuunnittelussa

Tieto ikään liittyvästä trisomiariskin lisääntymisestä on väestössä hyvin tiedostettu. Ikään perustuvan suoran kromosomitutkimuksen tarjoamisen eräänä tavoitteena onkin raskauden mahdollisuus tilanteissa, joissa vaikean kromosomipoikkeavuuden riski on niin suuri, että iäkkäämmät naiset eivät

tätä uskaltaisi ottaa. Käytetty ikäraja on useissa kunnissa kuitenkin tätä matalampi, esimerkiksi 35–36-vuotiailla riski ei ole vielä kovin korkea. Huoli kromosomipoikkeavuuden mahdollisuudesta on kuitenkin usein jo tässäkin ikäluokassa suuri. Seulonnan tavoitteena onkin lisääntymisautonomian parantaminen tilanteissa, joissa perhe tämän vaihtoehdon puuttuessa ei uskaltaisi hankkia lasta.

Yllättävät ja vaikeasti tulkittavat rakennepoikkeavuuden epäilyt

Ultraäänitutkimuksella voidaan nähdä myös sellaisia rakenteellisia poikkeavuuksia, joiden tarkkaa merkitystä sikiön kannalta ei voida ennen syntymää arvioida. Tämä voi olla joillekin vanhemmille kohtuuton rasite ja vaikuttaa niin sikiöön kuin syntyvään lapseen kiinnittymiseen. Ultraäänitutkimuksessa voidaan myös nähdä sellaisia löydöksiä, joiden hyvänlaatuisuuden varmistaminen edellyttää seurantaa. On myös mahdollista, että ensimmäisellä seulontakäynnillä ei pystytä kaikkia rakenteita luotettavasti arvioimaan. Näistä tilanteista johtuva seurannan tarve voi myös ahdistaa vanhempia (7).

Ultraäänitutkimuksessa tulos saadaan heti, kun erikoislääkäri varmistaa poikkeavuuden epäilyn, useimmiten jo seulontakäynnin yhteydessä. Vanhemmat myös näkevät ultraäänikuvan sikiöstä, joka raskausviikoilla 18–20 on jo vastasyntyneen ”pienoiskopio”. Tieto sikiön poikkeavuudesta on aina yllätys riippumatta poikkeavuuden vaikeusasteesta, eivätkä vanhemmat pysty ultraäänikuvan tai saadun tiedon perusteella heti ymmärtämään, mitä tieto heidän kohdallaan tarkoittaa. On myös esitetty, että sikiön ultraäänikuvan näkeminen voi vaikeuttaa vanhempien päätöksentekoa (7, 87).

Yllättävät ja vaikeasti tulkittavat kromosomilöydökset

Seulonnan perusteella sikiön kromosomitutkimuksiin ohjatuista suurin osa saa normaalin vastauksen ja vain pienellä osalla löytyy 21-trisomia tai muu samantyyppisiin tai vaikeampiin oireisiin johtava löydös. Osalla löytyy sukukromosomipoikkeavuuksia, joiden ennustetta yksittäisen sikiön kohdalla on vaikea arvioida. Tämänkaltaisen tilanteen selviäminen raskauden aikana aiheuttaa vanhemmille hyvin vaikean päätöksentekotilanteen ja edellyttää neuvonnalta suurta asiantuntemusta. Vaikeasti tulkittavat löydökset (mosaikismit, marker-kromosomit) ovat vanhemmille vieläkin vaikeammin ymmärrettäviä ja tekevät syntyvän lapsen ennusteen arvioinnin huomattavan epävarmaksi. Harvinaisten löydösten neuvonta tapahtuukin pääsääntöisesti yliopistosairaaloiden perinnöllisyyspoliklinikoilla, joihin se jatkossakin tulisi keskittää.

Seulontaan on mahdollisesti hakeuduttu ajatellen, että olisi hyvä varmistaa, ettei sikiöllä ole kromosomipoikkeavuutta. Tulos voi yllättäen ollakin erittäin epävarma: jotain poikkeavaa on löydetty, mutta sen merkitystä ei osata ennustaa. Eräs mahdollisuus välttää tällaisia tilanteita olisi suorittaa seulonnan jatko-

tutkimuksena esimerkiksi vain kromosomien 21, 18 ja 13 trisomiat tunnistava FISH-tutkimus (64). On kuitenkin eettisesti arveluttavaa tutkia kromosomisto vain osittain, kun näytettä otettaessa on aiheutettu keskenmenoriski.

Väärät negatiiviset

Mikään seulontamenetelmä ei ole sataprosenttisen herkkä; aina syntyy lapsia, joiden vaikeita rakenne- tai kromosomipoikkeavuuksia ei ole seulassa havaittu. Kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmää valittaessa joudutaan tasapainoilemaan halutun sensitiivisyyden (kuinka suuri osa trisomioista löydetään) ja hyväksytyn spesifisyyden (kuinka suuri osa naisista ohjataan jatkotutkimuksiin, joihin liittyy raskauden keskeytymisen riski) välillä sekä ottamaan huomioon myös menetelmästä aiheutuvat kustannukset. Kromosomipoikkeavuuksien seulonta on kohdistettu trisomioiden, ensisijaisesti 21-trisomian, riskin tunnistamiseen ja syntyvillä lapsilla voidaan todeta muita, vielä vaikeampia kromosomipoikkeavuuksia.

Kaikkia vaikeita rakennepoikkeavuuksia ei voida ultraäänitutkimuksella tunnistaa ja rutiiniseulonnassa löydetään keskimäärin vain joka toinen vaikea rakennepoikkeavuus. Rakenneultraääniseulonnan sensitiivisyys onkin huomoppi kuin kromosomipoikkeavuuksien seulonnan. Ainoastaan keskittämällä seulonta asiaan perehtyneille erikoislääkäreille voidaan seulonnan herkkyyttä parantaa, mutta tämä aiheuttaisi huomattavat lisäkustannukset. Jos neuvonta rakennepoikkeavuuksien seulonnan mahdollisuuksista on ollut puutteellista, voi poikkeavan lapsen syntymä olla vaikea hyväksyä. Vaikean poikkeavuuden määrittäminen on ammatti-ihmisillekin vaikeaa ja poikkeavuuden merkitys vanhemmille on erilainen. Sellainen poikkeavuus, joka ammatilaisen mielestä on lievä, voikin vanhemmista olla vaikea. Merkitysero voi käydä ilmi raskauden aikana, mutta myös vasta lapsen syntymän jälkeen.

On myös mahdollista, että kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa positiiviseksi todettu sikiö todetaan jatkotutkimuksissa normaaliksi, mutta syntyvällä lapsella onkin vaikea rakennepoikkeavuus. Vanhemmat ovat saattaneet tällöin tulkita, että sikiö on varmasti terve. Näissä tilanteissa poikkeavan lapsen syntyminen voi olla vanhemmille erityisen vaikea ymmärtää – sekä myös hyväksyä. Nämä perheet saattavat tarvita tavallista enemmän tukea.

Stakesin äitiyshuollon ja perhesuunnittelun asiantuntijaryhmä on antanut vuonna 1999 suosituksen raskauden ajan seulontojen järjestämisestä Suomessa (20). Tällöin 21-trisomian seulontakäytännöksi suositeltiin varhaista ultraäänikuvausta raskausviikoilla 13–14 tai seerumiseulontaa raskausviikolla 15–16. Yli 39-vuotiaille suositeltiin tarjottavaksi mahdollisuutta sikiön kromosomitutkimukseen istukkanäytteestä viikolla 11–12 tai lapsivesinäytteestä viikolla 14–15. Alle 35-vuotiaille kromosomitutkimusta suositeltiin tarjottavaksi vain seerumiseulontan tai varhaisen ultraäänikuvauksen jälkeen seulontaposiitiiviselle. 36–38-vuotiaiden seulonta voidaan suosituksen mukaan toteuttaa joko seulomalla tai suoran kromosomitutkimuksen avulla. Kromosomitutkimuksiin suoraan ohjattavien naisten ikärajaa asetettaessa pyydettiin huomioimaan keskenmenon riski ja asetettu raja tuli perustella. Jos raskauden aikana tehdään vain yksi ultraäänitutkimus, se suositeltiin ajoitettavaksi viikoille 16–19. Rakennepoikkeavuuksien etsintää suositeltiin toisaalta tehtäväksi viikoilla 18–20.

Raskauden ajan seulontojen järjestämisestä ja seulontamenetelmän valinnasta päättävät kuntien terveyslautakunnat. Suomen seulontakäytäntöjä selvitettiin vuonna 2002 kyselyllä, johon osallistuivat kaikki yliopistosairaalat, 16 keskussairaalaa sekä lisäksi 23 aluesairaalaa (10). Yhteensä sairaaloita oli 44. Sairaaloiden raportoima seulontakäytäntö oli varsin kirjavaa, ja Stakesin suositusta oli sovellettu paikallisesti varsin vapaamuotoisesti. Vaihtelua esiintyi runsaasti paitsi eri sairaaloiden välillä myös sairaalapiirin eri kuntien välillä. Tuloksissa otettiin huomioon sairaalapiireittäin kuntien enemmistön toteuttama seulontakäytäntö tai lomakkeen täyttäjän ensisijaiseksi merkitsemä seulontakäytäntö. Ultraääniseulontojen toteutustavassa on lisäksi huomioitu, mikäli seulontaa on toteutettu yhden sairaalan alueella eri paikoissa. Taulukossa 12 esitettäviä tuloksia on pidettävä vain viitteellisinä kuvaamaan nykykäytännön kirjavuutta.

Taulukko 12. Sairaaloiden (n=44) tarjoamat seulontamenetelmät vuonna 2002. Luvuissa mukana myös sairaalat, joissa seulontaa tarjotaan vain osalle raskaana olevista naisista. Lähde: Terho A. (10).

Menetelmä	Sairaloita
Niskaturvotusmittaus (kaikututkimus)	40
1. raskauskolmanneksen seerumiseula	7
Niskaturvotusmittaus ja 1. raskauskolmanneksen seerumiseula	4
2. raskauskolmanneksen seerumiseula	23
Rakenneultraääniseulonta	41
Ikäperusteinen sikiön kromosomitutkimus	40

Ensimmäisen raskauskolmanneksen seulonnat

Ensimmäisen raskauskolmanneksen *ultraääniseulontaa* (niskaturvotuksen mittausta) tarjosi kaikille äideille 34 sairaalaa. Lisäksi kolme sairaalaa tarjosi ultraäänitutkimuksen vain ikäperusteisesti (yksi yli 37-vuotiaille äideille, yksi yli 35-vuotiaille ja yksi alle 40-vuotiaille). Kaksi sairaalaa tarjosi niskaturvotusmittauksen vain neuvolan läheteellä. Yksi sairaala tarjosi vaihtoehtoisesti niskaturvotusmittauksen tai toisen raskauskolmanneksen rakenneultraääniseulonnan. Neljässä sairaalassa niskaturvotusmittausta ei tarjottu lainkaan.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen *seerumiseulontaa* tarjosi äideille 7 sairaalaa, mutta näistä kolme sairaalaa tarjosi seulontaa vain yli 37-vuotiaille äideille.

Yhdistettyä niskaturvotuksen mittausta ja seerumiseulontaa tarjosi 4 sairaalaa.

Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta

Kahdeksantoista sairaalaa ilmoitti tarjoavansa 2. raskauskolmanneksen seerumiseulontaa kaikille äideille. Lisäksi kolme sairaalaa tarjosi 2. raskauskolmanneksen seerumiseulontaa ikäperusteisesti (yksi yli 37-vuotiaille äideille, yksi alle 40-vuotiaille äideille ja yksi alle 35-vuotiaille äideille). Äidin toiveesta tai muutoin tarvittaessa toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta oli mahdollista saada kahdessa sairaalassa. 21 sairaalaa ei tarjonnut lainkaan toisen raskauskolmanneksen seerumiseulontaa.

Rakennepoikkeavuuksien seulonta

Toisen raskauskolmanneksen aikana tehtävää rakenneultraääniseulontaa tarjosi kaikille äideille 39 sairaalaa, lisäksi yksi sairaala teki ultraäänitutkimuksen neuvolan erillisestä pyynnöstä. Yksi sairaala tarjosi vaihtoehtoisesti joko 1. raskauskolmanneksen niskaturvotusmittauksen tai 2. raskauskolmanneksen rakenneultraääniseulonnan. Kolmessa sairaalassa ei rakenneultraääniseulontaa ollut lainkaan tarjolla.

Seulontamuotojen yhdistelmät

Seulontamuotojen yhdistelmät jakautuvat seuraavasti, kun laskennassa on otettu huomioon vain kaikille äideille tarjottavat tutkimukset. Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulontaa ja kahta ultraääniseulontatutkimusta tarjosi 11 sairaalaa. Ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulontaa yhdistettynä kahteen ultraääniseulontatutkimukseen tarjosi 4 sairaalaa. Kahden ultraäänitutkimuksen yhdistelmää ilman seerumiseulontaa tarjosi 12

sairaala. Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulontaa yhdistettynä toisen raskauskolmanneksen rakenneultraääniseulontaan tarjosi 4 sairaalaa. Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulontaa yhdistettynä ensimmäisen raskauskolmanneksen niskaturvotusmittaukseen tarjosi yksi sairaala. Yksi sairaala tarjosi alle 35-vuotiaille äideille 2. raskauskolmanneksen seerumiseulontaa ja yli 35-vuotiaille niskaturvotusmittauksen.

Seulontaverinäytteen ottopaikka

Ensimmäisen raskauskolmanneksen verinäyte otettiin terveyskeskuksen laboratoriossa yhdessä paikassa seitsemästä. Äitiyspoliklinikalla seulontanäytteen otti viisi sairaalaa. Yhden sairaalan alueella näytteen voi antaa joko neuvolassa tai äitiyspoliklinikalla.

Niissä 23 sairaalapiirissä, joissa tarjottiin toisen raskauskolmanneksen seerumiseulontaa, tapahtui näytteenotto 11 sairaalan alueella neuvolassa, viiden sairaalan alueella terveyskeskuksen laboratoriossa ja viiden alueella äitiyspoliklinikalla. Yhden sairaalan alueella näytteen voi antaa joko terveyskeskuksen laboratoriossa tai äitiyspoliklinikalla ja yhden sairaalan alueella neuvolassa tai äitiyspoliklinikalla.

Niskaturvotusmittauksen toteutus

Niskaturvotusseulonta tehtiin äitiyspoliklinikalla kaikkiaan 37 sairaalaan alueella. Tutkimuksen teki gynekologi 15 sairaalassa ja hoitaja/kätilö omatoimisesti 11 sairaalassa. Seitsemässä sairaalassa ultraääniseulontatutkimuksen teki ensisijaisesti hoitaja tai kätilö, mutta gynekologi tarkisti epäilyttävät tapaukset. Joko gynekologi, hoitaja tai kätilö suoritti tutkimuksen kolmessa sairaalassa, ja yhdessä sairaalassa ultraäänitutkimuksen suoritti joko yleislääkäri, gynekologi, hoitaja tai kätilö.

Kuuden sairaalan alueella niskaturvotusseulontaa toteutettiin joko ainoastaan neuvolassa tai äitiyspoliklinikan lisäksi myös neuvolassa. Neuvolassa tutkimuksen suoritti hoitaja/kätilö yhdellä alueella, yleislääkäri kahdella alueella, hoitaja, kätilö tai gynekologi kahdella alueella ja yleislääkäri, gynekologi, hoitaja tai kätilö yhdellä alueella.

Rakenneultraääniseulonnan toteutus

Sairaalan äitiyspoliklinikalla rakenneultraäänitutkimuksia teki 37 sairaalaa. Sairaalassa ultraäänitutkimuksen teki 16 sairaalassa gynekologi ja hoitaja/kätilö itsenäisesti 9 sairaalassa. Seitsemän sairaalaa ilmoitti hoitajan/kätilön tekevän ultraääniseulonnan ensisijaisesti, mutta gynekologin tarkistavan kaikki epävarmat/poikkeavat tapaukset. Kolmessa sairaalassa ultraääniseulonnan

suoritti joko hoitaja tai gynekologi ja kahdessa sairaalassa yleislääkäri tai gynekologi.

Neuvolassa ultraäänitutkimuksia tehtiin 8 sairaalan alueella. Neuvolassa seulonnan teki ensisijaisesti hoitaja tai kätilö kahdella alueella, yleislääkäri kolmella alueella, gynekologi kahdella alueella ja yhden sairaalan alueella joko hoitaja, kätilö tai gynekologi.

Sikiön kromosomitutkimus ikäindikaatiolla

Sikiön kromosomitutkimusta suoraan äidin iän perusteella ilmoitettiin tarjottavan 40 sairaalan alueella, näytteet otettiin lähimmässä keskus- tai yliopistosairaalassa. Neljässä sairaalassa ikäraja oli 35 vuotta, yhdessä 36 vuotta, seitsemässätoista 37 vuotta, kolmessa 38 vuotta, kolmessa 39 vuotta ja kahdessatoista 40 vuotta.

ARVIO SUOMESSA TOTEUTETTAVISTA SEULONTAMENETELMISTÄ

Suomessa on käytössä hyvin erilaisia seulontamalleja, joista osa ei enää vastaa hyvälle seulonnalle asetettuja tavoitteita (1). Englannissa on asetettu tavoitteeksi, että 1.4.2007 mennessä maassa tarjottavien kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien sensitiivisyys on vähintään 75 % ja vääriä positiivisia on korkeintaan 3 % (11). Vastaavia virallisia tavoitteita ei Suomessa ole asetettu. Suomessa seulontakäytännöt vaihtelevat paitsi eri sairaanhoitopiirien välillä myös saman sairaalapiirin kuntien välillä. Myös seulonnan käytännön toteutus on kirjavaa: tutkimuspaikat ja tutkimusten suorittajat vaihtelevat kunnittain. Ultraäänitutkimukset näyttäisivät keskittyvän sairaaloiden äitiyspoliklinikoille, mutta myös äitiyspoliklinikoilla tutkimusten suorittajat vaihtelevat. Huomatavat erot kuntien välillä ovat johtaneet epätasa-arvoiseen tilanteeseen ja todennäköisesti myös seulonnan laadun vaihtelevuuteen.

Asiantuntijaryhmä arvioi eri seulontamenetelmien eroja niin käytännön toteutusvaatimusten kuin seulontamenetelmien ominaisuuksien mukaan. Suomen alueelliset erot synnyttäjien määrissä ja etäisyyksissä erikoissairaanhoidon yksiköihin otettiin myös huomioon. Tältä pohjalta asiantuntijaryhmä päätyi seuraavien seulontamenetelmien tarkempaan arviointiin.

Rakennepoikkeavuuksien seulonta

Rakennepoikkeavuuksien seulontamenetelmäksi soveltuu vain ultraääni-seulonta ja siinä erot koskevat seulonnan ajankohtaa. Asiantuntijaryhmä arvioi, että Stakesin äitiyshuollon vuonna 1999 (20) suosittamaa seulonnan ajankohtaa, 18.–20. raskausviikko, ei ole aiheellista muuttaa, jos kaikututkimusseulonnan erääksi edellytykseksi on asetettu raskauden keskeytyksen mahdollisuus. Seulonnan herkkyyks tässä vaiheessa on keskimäärin vain 50 %, mutta ajankohdan siirtäminen myöhäisemmäksi paremman sensitiivisyyden saavuttamiseksi johtaisi huomattavaan kiireeseen niin jatkotutkimusten järjestämisessä kuin lopullisessa päätöksenteossa. Seerumiseulonta (keskiraskauden S-AFP) voi ultraääniseulonnan lisänä parantaa joidenkin epämuodostumien tunnistamista (hermostoputken sulkeutumishäiriö, omfaloseele) (45, 71).

Jos rakennepoikkeavuuksien seulonnan tavoitteeksi asetetaan optimaalisen synnytyspaikan ja -tavan valinta, kannattaa rakennepoikkeavuuksien seulonta tehdä vasta 20. raskausviikon jälkeen, koska seulonnan herkkyyks on silloin parempi (7, 8).

Kromosomipoikkeavuuksien seulonta

Kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmiä valitessaan asiantuntijaryhmä asetti seulonnan tavoitteeksi hyvän sensitiivisyyden ja mahdollisimman pienen haitan, mikä tarkoittaa hyvää spesifisyyttä. Seulontamenetelmien valinnassa huomioitiin Englannin seulontakomitean vuonna 2003 tekemä suositus (11) ja menetelmän vaikuttavuutta arvioitaessa käytettiin SURUSS-raportin tuloksia (1). Lisäksi huomioitiin käynnissä olevat seulontamenetelmien kansalliset kokeilut. Seuraavassa esitettävät seulontamenetelmät ovat toteutustavaltaan ja -ajankohdaltaan erilaisia, ja jokainen niistä olisi mahdollista ottaa Suomessa käyttöön.

Yhdistetty ensimmäisen raskauskolmanneksen seula (seerumiseulonta ja niskaturvotusmittaus)

Raskausviikoilla 8-10 normaalin neuvolakäynnin yhteydessä äiti saa neuvonnan. Päädyttyään seulontaan äiti menee viikolla 10-12 keskitettyyn seulontapaikkaan, jossa saman käynnin yhteydessä otetaan verinäyte (PAPP-A ja β -hCG) sekä tehdään ultraäänitutkimus (niskaturvotus ja pää-perämitta, mahdollisuuksien mukaan myös varhaisrakenneseulonta). Riskilaskentaohjelman (riski 1:250) perusteella jatkotutkimuksia ehdotetaan noin 3 prosentille, kun seulonnan herkkyytasoksi on asetettu 78 % (1) (herkkyyysvaatimus voidaan asettaa korkeammaksi, jolloin vastaavasti spesifisyys laskee). Vastaus ilmoitetaan kotiin (positiivinen tulos henkilökohtaisesti) viikon sisällä näytteiden otosta viikolla 12-14. Laboratorionäytteiden tulosten valmistumiseen kuluva aika määrää kokonaistuloksen valmistumisajankohdan.

Seulonta voidaan tehdä myös kaksivaiheisesti. Tällöin verinäyte otetaan neuvolassa noin viikkoa ennen ultraäänitutkimusta. Ultraäänitutkimus tehdään paikassa, jolla on mahdollisuus saada samalla käynnillä riskilaskentaohjelman tulos käyttöön. Tällöin neuvonta voidaan antaa saman käynnin yhteydessä ja järjestää tarvittaessa jatkotutkimukset.

Mallin etu: Mallin sensitiivisyys ja spesifisyys on arvioitavissa tutkimustiedon perusteella (1). Varhainen ultraäänitutkimus tehdään kaikille, ja näin on mahdollista myös todeta riskiraskaus (monisikiöraskaus ja monokoriaalinen istukka), keskeytynyt raskaus (suunniteltu toimenpide päivystyskäynnin sijasta) ja määrittää raskauden kesto. Mikäli tutkimukset on ohjelmoitu kaksivaiheisesti ja ultraäänitutkimus tehdään paikassa, jossa on välitön jatkotutkimusmahdollisuus, voidaan istukkanäytteen otto tehdä joissakin paikoissa seulontakäynnin yhteydessä. Tämä edellyttää, että vanhemmat ovat saaneet riittävän neuvonnan sekä riittävästi aikaa pohtia positiivisen tuloksen merkitystä.

Mallin ongelma: Ultraäänitutkimukset on keskitettävä riittävän laadun varmistamiseksi (1). Kaksivaiheinen malli edellyttää, että äiti osallistuu molempiin tutkimuksiin sovittuna ajankohtina. Yllättävistä esteistä johtuvat poikkeamat

ajankohdista ja peruutukset haittaavat riskilaskentaohjelman käyttöä ja luotettavuutta. Yksittäistä seerumiseulan tai niskaturvotuksen mittaustulosta ei tule nykykäsitksen mukaan enää käyttää seulontamenetelmänä.

Soveltuvuus Suomessa: Malli on käytössä Suomessa.

Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta

Neuvolakäynnin yhteydessä viikolla 14 otetaan verinäyte (AFP, β -hCG, estrioli ja mahdollisesti inhibiini-A). Riskilaskennan pohjalta ohjataan korkeintaan 5-6 % naisista ultraäänitutkimukseen, jonka tarkoituksena on varmistaa raskauden kesto, samalla tutkitaan sikiön rakenne. Ultraäänitutkimus tehdään siihen erikoistuneessa yksikössä, jossa on erikoislääkärin konsultaation mahdollisuus. Mikäli ultraäänitutkimus vastaa ilmoitettua raskauden kesto (noin 80 % jatkotutkimuksiin lähetetyistä), tarjotaan mahdollisuutta lapsivesinäytteen ottoon samalla tai erillisellä käynnillä. Mikäli raskauden kesto osoittautuu ultraäänitutkimuksessa ilmoitettua lyhyemmäksi (noin 20 % jatkotutkimuksiin lähetetyistä), otetaan uusi verinäytetutkimus oikealla raskausviikolla 14 ja tehdään uusi riskilaskenta.

Mallin etu: Seulonta voidaan toteuttaa, vaikka ensikäynti neuvolassa on vasta 12. raskausviikon jälkeen (noin 10 % raskauksista Stakesin syntymärekisterin mukaan) tai jos äiti päätyy muusta syystä osallistumaan seulontaan ajankohdista, jolloin alkuraskauden seulonta ei enää onnistu. Osa (vähintään 20 %) trisomia 21 -raskauksista keskeytyy spontaanisti raskausviikkojen 10–15 välillä. Nämä trisomiaraskaudet eivät löytyisi seulonnan avulla, jolloin nainen ei liioin joudu miettimään mahdollista keskeytyspäättöstä. Mikäli rakennepoikkeavuus aiheuttaa muutoksia merkkiaineissa (esim. S-AFP hermostoputken sulkeutumishäiriössä ja omfaloseelessä), voidaan tällainen rakennepoikkeavuus todeta ultraäänitutkimuksella tehtävään rakennepoikkeavuuksien seulontaan nähden aiemmin ja mahdollisesti useammin. S-AFP:n tutkiminen mahdollistaa myös sikiön kongenitaalinefroosin tunnistamisen, S-AFP on tässä taudissa aina korkea.

Mallin ongelmat: Inhibiini-A ja estrioli -tutkimukset eivät ole tällä hetkellä käytössä Suomessa osana seerumiseulontaa. Mallin sensitiivisyys ja spesifisyys perustuvat SURUSS-raportin tuloksiin (1). Inhibiini-A:n käyttökelpoisuutta seulontamerkkiaineena varmistetaan Englannissa pilottitutkimuksessa (5). Tieto kromosomipoikkeavuudesta saadaan keskimäärin viikolla 17–19.

Soveltuvuus Suomessa: Suomessa on toteutettu keskiraskauden seerumiseula (71) mutta vain AFP:ta, β -hCG:tä ja estriolia käyttäen. Kaikkien neljän merkkiaineen tutkiminen edellyttää inhibiini-A:n käyttökelpoisuuden varmistamista sekä uuden riskilaskentaohjelman käyttöönottoa. Seulonta on sisällytettävissä normaaliin neuvolatoimintaan.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimus raskauden keston määrittämiseksi ja toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta

Ensimmäisen neuvolakäynnin yhteydessä tekee terveydenhoitaja tai kättilö ultraäänitutkimuksen, jonka tavoitteena on vain varmistaa sikiön elinkelpoisuus, sikiöiden määrä sekä raskauden kesto. Niskaturvotusmittausta ei tehdä. 14. raskausviikolla otetaan neuvolassa kuten edellisessä vaihtoehdossa kolmi- tai neliveritesti (AFP, β -hCG, inhibiini-A, estrioli). Jatkotutkimuksiin ohjataan korkeintaan noin 4 % (riippuu määritetystä sensitiivisyyden tasosta) ja jatkotutkimuksena tarjotaan seulontaposiitiivisille ultraäänitutkimus (rakenneseulonta) ja lapsivesinäytteen otto.

Mallin edut: Raskaus, sen kesto sekä sikiöiden määrä voidaan varmistaa jo ensimmäisellä neuvolakäynnillä. Muut hyödyt ovat kuten edellisessä mallissa.

Mallin ongelmat: Kuten edellisessä mallissa on esitetty. Malli edellyttää ultraäänitutkimuslaitteen hankkimista jokaiseen neuvolaan ja laajaa koulutusta.

Soveltuvuus Suomessa. Seulonta on sisällytettävissä normaaliin neuvolatoimintaan. Seulontamenetelmä voi soveltua erityisesti alueille, joissa on pitkä etäisyys luotettavia niskaturvotusmittauksia tekevään ultraääniyksikköön.

Yhdistetty ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta

Neuvolakäynnin jälkeen viikolla 9–12 otetaan ensimmäinen verinäyte (PAPP-A) ja viikolla 14 otetaan toinen verinäyte (AFP, β -hCG, estrioli ja inhibiini-A). Riskilaskennan pohjalta ohjataan noin 2 % naisista ultraäänitutkimukseen, jonka tarkoituksena on varmistaa raskauden kesto, samalla tutkitaan sikiön rakenne. Ultraäänitutkimus tehdään siihen erikoistuneessa yksikössä, jossa on erikoislääkärin konsultaation mahdollisuus. Mikäli ultraäänitutkimus vastaa ilmoitettua raskauden kestoa (noin 80 % jatkotutkimuksiin lähetetyistä), tarjotaan mahdollisuutta lapsivesinäytteen ottoon samalla tai erillisellä käynnillä. Mikäli raskauden kesto osoittautuu ultraäänitutkimuksessa ilmoitettua lyhyemmäksi (noin 20 % jatkotutkimuksiin lähetetyistä), otetaan uusi verinäytetutkimus oikealla raskausviikolla 14 ja tehdään uusi riskilaskenta.

Mallin etu: Mahdollistaa hyvin spesifin seulonnan ilman ultraäänitutkimusta. Tämä malli soveltuu tilanteeseen, jossa luotettavaa niskaturvotusmittausta ei saada ja halutaan mahdollisimman hyvä sensitiivisyys ja spesifisyys. Osa (vähintään 20 %) trisomia 21 -raskauksista keskeytyy spontaanisti raskausviikkojen 10–15 välillä. Nämä raskaudet eivät löytyisi seulonnan avulla, jolloin nainen ei liioin joudu miettimään mahdollista keskeytyspäättöstä. Mikäli rakennepoikkeavuus tai sikiön tauti aiheuttaa muutoksia merkkiaineissa (esim. S-AFP kongenitaaliefroosissa, hermostoputken sulkeutumishäiriössä ja omfaloseelessä), voidaan tällainen tila todeta ultraäänitutkimuksella tehtävään rakennepoikkeavuuksien seulontaan nähden aiemmin ja mahdollisesti

useammin. Suurin osa rakennevioista ei aiheuta muutoksia seerumiseulonnan merkkiaineissa.

Mallin ongelmat: Inhibiini-A ja estrioli -tutkimukset eivät ole tällä hetkellä käytössä Suomessa, mallin sensitiivisyys ja spesifisyys perustuvat SURUSS-raportin tuloksiin (1). Inihibiinin luotettavuus seulontatutkimuksena on ennen käyttöönottoa varmistettava (5). Tieto kromosomipoikkeavuudesta saadaan vasta keskimäärin viikolla 17–19. Malli ei sisällä ultraäänitutkimusta, mutta sikiön elinkelpoisuuden ja raskauden keston määrittävä ultraäänitutkimus on sisällytettävissä normaaliin neuvolatoimintaan kuten edellisessä mallissa.

Soveltuvuus Suomessa: Suomessa on toteutettu keskiraskauden seerumiseula (71) mutta vain AFP:ta, β -hCG:tä ja estriolia käyttäen. Menetelmä edellyttää uuden riskinlaskentaohjelman ja inhibiini-A:n analyysin käyttöönottoa. Seulonta on sisällytettävissä normaaliin neuvolatoimintaan.

Yhdistetty kaksivaiheinen seula (ensimmäisen raskauskolmanneksen niskaturvotusmittaus ja kaksivaiheinen seerumiseulonta)

Ensimmäinen neuvolakäynti toteutetaan raskausviikolla 8, jolloin annetaan neuvonta. Raskausviikolla 10–12 järjestetään keskitetysti tehtävä sikiön ultraäänitutkimus (NT) ja samalla käynnillä otetaan verinäyte (PAPP-A). Seeruminäyte voidaan myös ottaa neuvolakäynnin yhteydessä viikolla 9–12 ja ohjata äiti erilliseen niskaturvotusmittaukseen viikolla 10–13. Neuvolakäynnin yhteydessä viikolla 14–15 otetaan toinen verinäyte neliveritestiä varten (AFP, β -hCG, inhibiini-A, estrioli). Kaikki tulokset viedään samanaikaisesti riskilaskentamalliin, jonka perusteella jatkotutkimuksiin lähetetään 1-3 % halutun herkkyytason mukaisesti.

Mallin edut: Mallin herkkyyys ja spesifisyys on arvioitavissa tutkimustiedon perusteella ja malli on käytettävissä olevista menetelmistä sekä herkin että spesifisin. Varhaisen ultraäänitutkimuksen avulla voidaan tunnistaa myös riskiraskauksia (monisikiöraskaus ja monokoriaalinen istukka), määrittää raskauden kesto sekä todeta keskeytynyt raskaus (suunniteltu toimenpide päivystyskäynnin sijasta). Seulontamenetelmä edellyttää hyvin tietoista päätöstä osallistumisesta ja ohjailevan osallistumisen mahdollisuus on pieni.

Mallin ongelmat: Ultraäänitutkimukset on keskitettävä riittävän laadun varmistamiseksi (1). Malli on moniosainen, maallikoiden on vaikea ymmärtää sitä ja se edellyttää hyvin suunniteltua neuvontaa. Malli edellyttää ajallisesti tarkkaan suunniteltua näytteiden ottoa ja ultraäänitutkimuksen tekoa, mikä voi olla käytännössä vaikea toteuttaa. Myös vastausten kerääminen yhteen paikkaan riskilaskentaa varten edellyttää hyvää yhteistyötä (5). Mallista puuttuu toimintamalli tilanteeseen, jossa niskaturvotus on huomattavan suuri ("suuren" raja-arvoa ei liioin ole määritetty).

Sovelтуvuus Suomessa: Malli on sovellettavissa Suomen terveydenhuoltojärjestelmään, edellyttää ultraäänitutkimusten keskittämistä. Inhibiini-A:n analyysiin liittyvä erityisongelma on esitetty edellä.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta, joka seuloo osan raskaana olevista naisista niskaturvotusmittaukseen

Ensimmäinen neuvolakäynti toteutetaan raskausviikoilla 8–10 ja sairaanhoitaja tai neuvolalääkäri tekee kaikututkimuksen, jossa selvitetään sikiön elossaolo, sikiöiden määrä sekä raskauden kesto (pää-perämitta). Niskaturvotusta ei mitata. Neuvonnan jälkeen joko samalla tai erillisellä käynnillä otetaan verinäyte veriseulaa varten. Näytteestä tutkitaan raskausproteiini A (PAPP-A) ja istukkahormoni (β -hCG). Tulosten riskiraja asetetaan siten, että 25 %:lle seulotuista tarjotaan jatkotutkimuksena ultraäänitutkimus niskaturvotuksen mittaamiseksi, tämä tehdään raskausviikolla 11–12. Yhdistetyn riskiluvun (seeruminäyte + niskaturvotus) perusteella jatkoneuvontaan ja -tutkimuksiin ohjautuu noin 3 % kaikista raskaana olevista naisista.

Mallin etu: Niskaturvotusmittaus järjestetään vain 25 %:lle raskaana olevista naisista, mikä alentaa kokonaiskustannuksia. Trisomiariskin suuruus voidaan laskea ultraääniseulontakäynnin yhteydessä ja tuloksen mukainen neuvonta antaa välittömästi. Ultraääniseulontatutkimus voidaan toteuttaa paikassa, jossa on myös jatkotutkimusmahdollisuus (istukkanäytteen otto). Tämä vaihtoehto edellyttää kuitenkin, että kotipaikkakunnalla on annettu riittävä neuvonta eri tulosten merkityksestä ja vanhemmilla on mahdollisuus saada lisäneuvontaa sekä harkinta-aikaa. Suurella osalla (75 %) raskaana olevista naisista malli on yksinkertainen. Mikäli neuvolassa tehdään ultraäänitutkimus, jonka tavoitteena on varmistaa vain sikiön elossaolo, sikiöiden määrä sekä raskauden kesto, voidaan saavuttaa ultraäänitutkimuksen hyöty raskauden seurannan kannalta.

Mallin ongelma: Mallin sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä ei tunneta täsmällisesti. Tanskasta saatujen kokemusten perusteella suurin osa Downin oireyhtymistä valikoituu seerumiseulonnan perusteella niskaturvotusmittaukseen (88). Jos neuvonta on riittämätön, voi malli herättää turhaa huolta suuressa joukossa raskaana olevia naisia. Malli voi myös johtaa 75 %:ssa tyytymättömyyteen, jos halu ultraäänitutkimukseen on seulontaan osallistumista ohjaava tekijä. Mikäli raskauden keston määrittävä ultraäänitutkimus tehdään neuvolakäynnin yhteydessä, vältetään tältä erityisongelmalta. Tämä puolestaan edellyttää ultraäänitutkimuslaitteen hankkimista jokaiseen neuvolaan ja laajaa koulutusta. Mallissa on myös riski, että ensimmäisen vaiheen seerumiseulonnan positiivinen tulos muuttuu jatkotutkimuksessa (niskaturvotusmittaus) negatiiviseksi, vaikka sikiöllä on trisomia 21.

Soveltuvuus Suomessa: Malli saattaa soveltua paikkakunnille, joissa on alhainen syntyvyys ja pitkä etäisyys laatuvaatimukset täyttävään ultraääni-tutkimusyksikköön, kun seulonta halutaan toteuttaa ensimmäisen raskaus-kolmanneksen aikana.

Suora kromosomitutkimus äidin iän perusteella

Ensimmäisen neuvolakäynnin yhteydessä kerrotaan ikään liittyvästä kromosomipoikkeavuuden riskistä ja kerrotaan mahdollisuudesta saada sikiön kromosomitutkimus ikäkriteerin täytyessä. Riippuen asetetuista ikäkriteereistä tutkimusta (istukka- tai lapsivesinäytteen otto) tarjotaan 3,7 %:lle (yli 40-vuotiaat) – 19,4 %:lle (yli 35-vuotiaat) raskaana olevista naisista.

Mallin edut: Naiset, joilla riski kromosomipoikkeavuuteen on huomattava (erityisesti yli 40-vuotiaat), saavat kromosomitutkimuksen aikaisemmin kuin muiden seulontamenetelmien kautta olisi mahdollista. Malli voi parantaa erityisesti iäkkäämpien naisten uskallusta yrittää raskautta.

Mallin ongelmat: Mikäli ikäraja on alle 40 vuotta, tehdään kajoavia toimenpiteitä eniten verrattuna muihin malleihin. Täten malli aiheuttaa suurimman määrän keskenmenoja lisääntyneiden toimenpiteiden seurauksena (jos ikäraja on 35 vuotta ja osallistumisprosentti 100, aiheutuisi toimenpiteestä noin 100 keskenmenoa vuosittain). Tutkimuksella löytyy korkeintaan 56 % kaikista 21-trisomia -raskauksista (kun ikäraja on 35 vuotta). Ikään liittyvän kromosomipoikkeavuuden ja toimenpiteeseen liittyvän keskenmenon riskit tulee huomioida ikäraja asetettaessa.

Soveltuvuus Suomessa: Malli on käytössä.

Kustannusarvion yleiset periaatteet

Kustannusarvio on tehty mallintamalla. Mallien lähtötietoina on käytetty julkaistuja tutkimustuloksia, rekisteri- ja kustannustietoja sekä tarvittaessa asiantuntija-arvioita (liite 5) (89-98). Kustannusarvion tavoitteena on esittää mallinukseen valittujen seulontamenetelmien avulla menetelmän ja herkkyystason valinnasta aiheutuvia eroja ylläpitokustannuksissa, kustannuksissa seulontaan osallistuvaa ja löydettyä poikkeavuutta kohden. Esitämme myös menetelmän ja herkkyystason valinnan vaikutukset syntyvän haitan suuruuteen eli keskenmenojen määrään. Arvion tuloksia on pidettävä suuntaa antavana.

Kustannusarvioissa tehtiin seuraavat lähtöoletukset. Vuosittaiseksi syntyvyydeksi määriteltiin 56 000. Seulontaan arvioitiin osallistuvan 90 prosenttia äideistä, kun seulotaan sekä kromosomi- että rakennepoikkeavuuksia. Osallistumisprosentin vaikutus seulontakustannuksiin arvioitiin herkkyyslaskelman avulla. Seulontaohjelmaan, johon sisältyy vain kromosomipoikkeavuuksien seulonta, arvioitiin osallistuvan 75 % raskaana olevista naisista.

Suomessa mahdollisesti toteutettavista kromosomipoikkeavuuksien seulontamalleista valitsimme tarkempaan kustannuslaskentaan kolme erilaista menetelmää, joita Englannin seulontakomitea suositteli v. 2003 (11). Sitten Englannin seulontakomitea on edellyttänyt pilottitutkimuksen käynnistämistä inhibiini-A:n käyttökelpoisuuden selvittämiseksi ennen sen laajempaa käyttöä seerumiseulonnan merkkiaineena (5). Tätä ei voitu enää huomioida kustannuslaskelmassamme. Menetelmien herkkyystaso valittiin siten, että vääriä positiivisia oli noin 1 %, 3 % tai 6 %, jolloin sensitiivisyys vaihteli 78–85 prosentin välillä. Näin pyrimme havainnollistamaan valitun menetelmän sensitiivisyyden ja spesifisyyden huomioimisen tärkeyttä haitan suuruutta arvioitaessa. Tehty valinta on huomioitava vertailtaessa eri seulontamenetelmien kustannuksia. Tähän raporttiin ei ollut mahdollista tehdä erillisiä kustannuslaskelmia jokaisen menetelmän sensitiivisyyden ja spesifisyyden eri tasoille. Kustannusarvion ensisijainen tavoite oli selvittää rakenteeltaan erilaisten seulontamenetelmien vaatimuksia seulontaorganisaatiolta, vaikutuksia yksilötasolla sekä kustannusten muodostumisen periaatteita. Kustannusvaikuttavuusarviota ei tule käyttää eri menetelmien suoraan kustannusvertailuun. Kustannusarvion tavoitteena ei liioin ollut rajata Suomessa mahdollisesti käyttöön otettavia seulontamenetelmiä.

Kromosomiseulontojen sensitiivisyys ja spesifisyys on julkaistu vain 21-trisomian osalta. Kustannusarviota varten teimme perusolettamuksen, että kromosomipoikkeavuuksien seulonta on vähintään yhtä sensitiivinen ja spesifinen myös trisomia 13 ja 18 -oireyhtymissä. Täten seulontamallien herkkyudessa huomioitiin kaikkien trisomiaraskauksien tunnistaminen, toisin kuin SURUSS-

raportissa on esitetty (1). Tämä vääristää jonkin verran tuloksia, mutta päätös kohtelee kaikkia seulontamenetelmiä samalla tavalla eikä vaikuta niiden keskinäiseen vertailuun merkittävästi. Todellisuudessa trisomia 13 ja 18 -raskauksista osa löytyisi ultraääniseulonnassa, mutta tätä osuutta ei pystytä arvioimaan luotettavasti.

Trisomia 21 -raskauksien spontaanien keskenmenojen esiintyvyyttä on tutkittu paljon. Muista trisomiaraskauksista ei ole käytettävissä yhtä paljon tutkimustietoa. Olemme olettaneet, että kaikissa trisomiaraskauksissa spontaanien keskenmenojen osuus on 21-trisomian kaltainen, todellisuudessa se saattaa olla suurempikin 18- ja 13-trisomioissa.

Kromosomiseulonnan jatkotutkimuksena tehtävään kajoavaan tutkimukseen liittyy keskimäärin 1 %:n keskenmenoriski (1). Keskenmenoriski on lapsivesinäytteen otossa todennäköisesti pienempi kuin istukkanäytteen otossa. Tämä on otettu huomioon.

Rakennepoikkeavuuksien seulonta on arvioitu tehtäväksi kaikissa seulontamalleissa viikolla 18–20. Ultraääniseulonnan toteuttaa mallissamme koulutettu kättilö tai röntgenhoitaja paikassa, jossa on välitön konsultaatiomahdollisuus. Asiantuntijoiden arvio oli, että seulontatutkija joutuu konsultoimaan erikoislääkärinä noin 6 %:ssa tapauksista. Asiantuntijat arvioivat, että näistä noin 80 % on toteutettavissa puhelin- tai paperikonsultaation avulla ja 20 % johtaa erikoislääkärin tekemään uusintatutkimukseen. Erikoislääkärin tekemien uusintatutkimusten määrä voi olla todellisuudessa suurempi. Mikäli rakennepoikkeavuuden seulonta toteutetaan paikassa, jossa ei ole välitöntä konsultaatiomahdollisuutta, on erikoislääkärin tutkimuksiin ohjattavien naisten määrä mahdollisesti yli 6 %. Puutteellisesta näkyvyydestä tai epäselvästä löydöksestä johtuvia uusintaseulontoja ei kustannusarviossa huomioitu. Asiantuntijat arvioivat lisäksi, että poikkeava rakenneultraäänilöydös johtaa 50 prosentissa tapauksista lapsivesitutkimukseen, jollei kromosomitutkimusta ole tehty seulonnan aikaisemmassa vaiheessa.

Raskauksissa, joissa kromosomiseulontatutkimus oli positiivinen, mutta jatkotutkimuksissa sikiön kromosomisto on normaali, on asiantuntija-arvion mukaan sikiöllä tavallista korkeampi rakennepoikkeavuuden riski. Nämä raskaana olevat naiset ohjattaisiin tämän vuoksi kaikissa kromosomipoikkeavuuksien seulontamalleissa suoraan erikoislääkärin tekemään ultraäänitutkimukseen raskausviikolla 18–20.

Kustannuslaskennassa on huomioitu, että seulontaan osallistumattomat menettävät tiettyjä seulontaan liittyviä hyötyvaikutuksia, jotka on huomioitu 0-mallin kustannuksia laskettaessa. Laskennassa käytetyt hyötyvaikutukset eivät välttämättä ole kattavia. Päätökset 0-malliin otettavista kustannustekijöistä tehtiin pääsääntöisesti asiantuntija-arvioiden perusteella, koska luotettavaa tietoa ei ole saatavissa. Taipaleen ja Hiilesmaan (37) tutkimuksessa viimeisten kuukautisten mukaan tehdyn arvion perusteella 10,3 % raskauksista on yliaikaisia.

Näistä kuitenkin vain 2,7 % on ultraäänitutkimuksessa suoritettuna raskauden keston arvion mukaan todellisuudessa yliaikaisia. Virheellisiä yliaikaisia on seulontaan osallistumattomissa siis 7,6 %. Asiantuntijat arvioivat, että yliaikaisiksi epäillyissä raskauksissa järjestetään keskimäärin kaksi seurantakäyntiä äitiyspoliklinikalla ja noin 40 %:n kohdalla päädytään synnytyksen käynnistämiseen. Käynnistämisestä on arvioitu seuraavan yksi ylimääräinen hoitovuorokausi vuodeosastolla. Asiantuntijat arvioivat lisäksi, että 10 % seulontaan osallistumattomista ohjataan äitiyspoliklinikalle ylimääräiseen kontrolliin. Tämä arvio on todennäköisesti liian varovainen. Seulontaan osallistumattomien trisomiaraskauksista päätyy huomattava osa luonnolliseen keskenmenoon, ja arvioinnissa on otettu huomioon spontaanin keskenmenon johdosta tehty kohdunkaavinta päivystystoimenpiteenä. Lopuksi arvioitiin, että seulontaan osallistumattomien poikkeavista raskauksista 50 %:ssa esiintyy synnytykseen liittyviä ongelmia ja 25 %:ssa päädyttäisiin keisarileikkaukseen.

Arvioitaessa mallintamisen tuloksia on huomioitava, että mukaan valitut kustannuserät eivät kata kaikkia seulonnasta aiheutuvia kustannuksia. Kustannusarviossa ei ole huomioitu raskauden keskeyttämisestä tai jatkamisesta (tiivistetty seuranta ja optimaalisen synnytyspaikan valinta) aiheutuvia kustannuksia tai tunnistetun muun riskiraskauden (esim. monisikiöraskaus) seurantaan ja synnytykseen liittyviä kustannuksia. Äidin matkakustannuksia tai työstä poissaolosta aiheutuneita kustannuksia ei liioin otettu huomioon.

Tätä raporttia varten ei tehty täydellistä taloudellista arviota, vaan arvio rajattiin kattamaan vain seulontamenetelmän ja sen ominaisuuksien valinnasta aiheutuvien kustannusten selvittämisen. Mahdolliset tulevaisuudessa koituvat terveydenhuollon kustannukset (esim. vaikean vamman hoitokustannukset) on jätetty tässä raportissa arvioimatta.

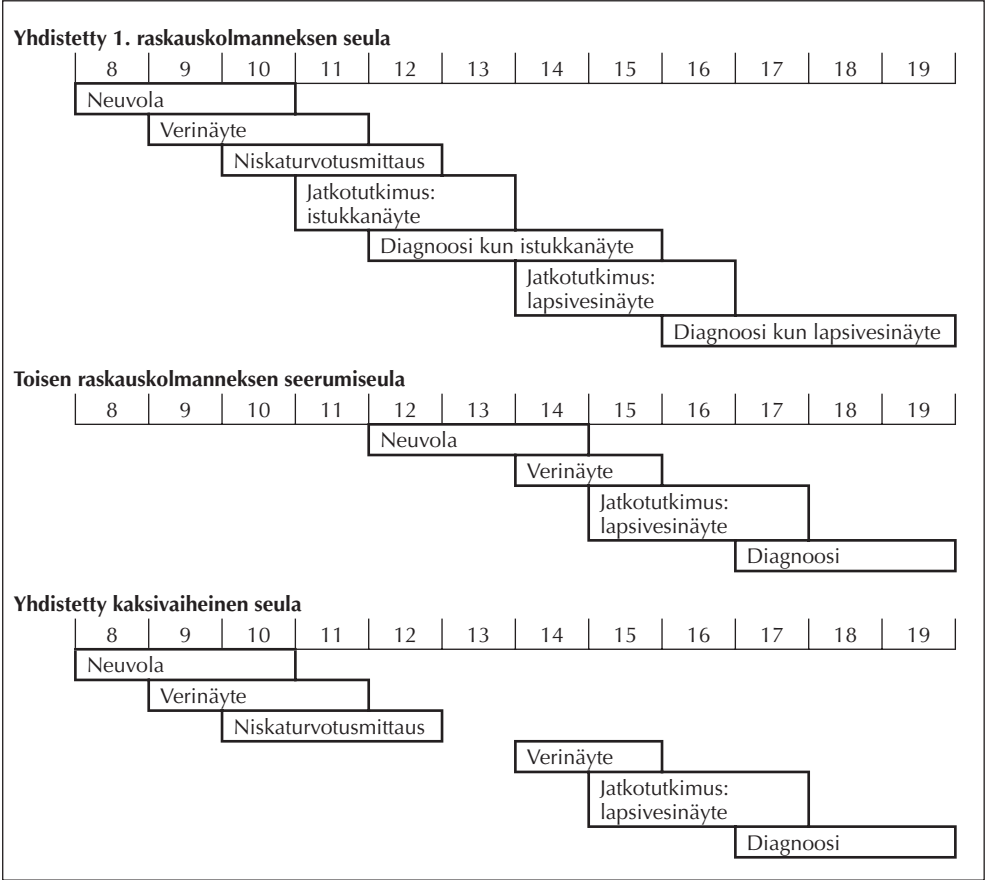
Analyysiin liittyy useita epävarmuustekijöitä, jotka ovat osin samat eri seulontamenetelmissä, mutta osin myös erilaisia. Malleissa käytetyt todennäköisyydet on esitetty tarkemmin taulukossa 13. Laskelmissa käytetyt yksikkökustannukset on esitetty liitteessä 5.

Taulukko13. Mallinnuksessa käytetyt todennäköisyydet (%).

Muuttujat	Esiintyvyys (%)	Lähde
Synnytys		
• vastasyntyneellä vakava rakennepoikkeavuus	1	Arvio
• vastasyntyneellä trisomia 21, 18 tai 13	0.28	Epämuodostumarekisteri
• vastasyntyneistä trisomia 21, 18 tai 13 elävänä syntyvät	89	Epämuodostumarekisteri
Trisomiaraskauksien luonnollinen keskenmeno		
• istukkanäytteen ajasta syntymään	43	Morris ym. (54)
• lapsivesipunktion ajasta syntymään	23	Morris ym. (54)
Yhdistetty 1.raskauskolmanneksen seula		
• trisomiaraskauksia seulan ajankohtana	0.55	Epämuodostumarekisteri & Morris ym. (54)
• herkkyys kromosomipoikkeavuuden suhteen	78	Wald ym. (1)
• väärä positiivisia testituloksia	3	Wald ym. (1)
2. raskauskolmanneksen seerumiseula		
• trisomiaraskauksia seulan ajankohtana	0.41	Epämuodostumarekisteri & Morris ym. (54)
• herkkyys kromosomipoikkeavuuden suhteen	85	Wald ym. (1)
• väärä positiivisia testituloksia	6	Wald ym. (1)
Yhdistetty kaksivaiheinen seula		
• trisomiaraskauksia yhdistetyn seulan ajankohtana	0.41	Epämuodostumarekisteri & Morris ym. (54)
• herkkyys kromosomipoikkeavuuden suhteen	84	Wald ym. (1)
• väärä positiivisia testituloksia	1	Wald ym. (1)
Raskausviikoilla 18-20 tehtävä rakenne-UÄ		
• herkkyys rakennepoikkeavuuden suhteen	50	Arvio
• kättilön tmv. suorittamasta UÄ-tutkimuksesta poikkeava tulos	6	Arvio
• erikoislääkärin puhelin - tms. konsultaatio	80	Arvio
• erikoislääkäri uusii kaikututkimuksen	20	Arvio
3.raskauskolmanneksen UÄ-tutkimus		
• herkkyys rakennepoikkeavuuden suhteen	65	Arvio
• herkkyys kromosomipoikkeavuuden suhteen	18	Grandjean ym. (25)
• kättilön tmv. suorittamasta UÄ-tutkimuksesta poikkeava tulos	10	Arvio
• erikoislääkärin puhelin - tms. konsultaatio	80	Arvio
• erikoislääkäri uusii kaikututkimuksen	20	Arvio
Osallistuminen		
• yhdistettyyn kromosomi- ja rakenne-seulontaan	90	Arvio
• kromosomiseulontaan	75	Arvio
• loppuraskauden kaikututkimukseen	90	Arvio
Kajoavaan toimenpiteeseen liittyvä keskenmenoriski	1	Wald ym. (1)

Mallien erityispiirteet

Kuvassa 6 esitetään yksittäisen raskaana olevan naisen osalta tutkimusten ja diagnoosin varmistumisen ajankohdan vaihteluvälit kromosomipoikkeavuuksien tunnistamiseen valituissa seulontamalleissa. Kunkin mallin kustannusarviossa käytetty päätöspuu on esitetty liitteessä 6. Kaikissa malleissa toteutetaan rakennepoikkeavuuksien seulonta raskausviikolla 18–20.



Kuva 6. Kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien ajallinen vertailu (ensimmäinen neuvolakäynti, seulontaan ja jatkotutkimuksiin osallistuminen sekä diagnoosin varmistuminen)

0-malli

0-malli esittää kuvitteellista tilannetta, jossa julkinen tai yksityinen terveydenhuolto ei tarjoa mahdollisuutta raskaudenaikaiseen rakenne- tai kromosomipoikkeavuuksien seulontaan. Tämän mallin avulla arvioidaan raskauden

normaalia kulkua ja hoitoa tilanteessa, jossa arvio raskauden kestosta sekä hoidon ja tutkimusten tarpeesta perustuu yksinomaan kliiniseen arvioon.

Yhdistetty ensimmäisen raskauskolmanneksen seulonta (PAPP-A, β -hCG ja niskaturvotus)

Menetelmän herkkyydeksi valittiin 78 %, jolloin väärin positiivisten seulontatulosten osuus on 3 % (1). Mallin neuvontakustannuksissa on huomioitu sekä pysähtyneet raskaudet, noin 3 % (32) että viikkojen 8-10 välillä tapahtuvat spontaanit keskenmenot, noin 4,25 % (99).

Yhdistetty kaksivaiheinen seulonta (PAPP-A, niskaturvotus ja toisen raskauskolmanneksen seerumiseula)

Menetelmän herkkyydeksi valittiin 84 %, jolloin väärin positiivisten seulontatulosten määrä on 1 % (1). Varhaisen ultraäänitutkimuksen vuoksi menetelmän avulla voidaan todeta viikolla 10 pysähtyneet raskaudet, joita on arviolta noin 3 % (100). Kustannuslaskennassa on huomioitu alkuraskauden neuvontakustannuksissa myös viikkojen 8-10 välillä tapahtuvat spontaanit keskenmenot, noin 4,25 % (99).

Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonta

Mallinnukseen valittiin keskiraskauden seerumiseulontan herkkyydeksi 85 %, jolloin väärin positiivisten seulontatulosten osuus on 6,2 % (1). Positiivisen seulontatuloksen jälkeen tarkistetaan raskauden kesto ultraäänitutkimuksen avulla. Väärä raskauden kesto on mallissa noin 20 %:lla positiivisen seulontatuloksen saaneista (71), joten jatkotutkimuksiin lähetetään noin 5% seulontaan osallistujista.

Toisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimus rakennepoikkeavuuksien seulomiseksi

Rakennepoikkeavuuksien seulonnan suorittaa kaikissa seulontamalleissa viikolla 18–20 koulutettu kättilö tai röntgenhoitaja paikassa, jossa on konsultaatiomahdollisuus. Erikoislääkäreitä konsultoidaan noin 6 %:ssa tapauksista: näistä noin 80 % on toteutettavissa puhelin- tai paperikonsultaation avulla ja 20 % johtaa erikoislääkärin tekemään uusintatutkimukseen. Vaikeista rakennepoikkeavuuksista löydetään 50 %, muita seulonnassa todettavia merkittäviä tai lieviä rakennepoikkeavuuksia ei kustannuslaskelmassa ole huomioitu. Erikoislääkärin vahvistama poikkeava rakenneultraäänilöydös johtaa 50 prosentissa tapauksista lisäksi lapsivesitutkimukseen.

Loppuraskauden ultraäänitutkimus

Malli kuvaa tilannetta, jossa tarjotaan ainoastaan 24 raskausviikon jälkeen tehtävä ultraäänitutkimus. Tutkimuksen avulla löydettävien vaikeiden rakennepoikkeavuuksien osuudeksi on arvioitu 65 % eli hieman suurempi osuus kuin viikoilla 18–20. Kromosomipoikkeavuuksista löydettäisiin ultraäänitutkimuksen avulla noin 18,3 % (25).

Kustannusten vertailu eri malleissa

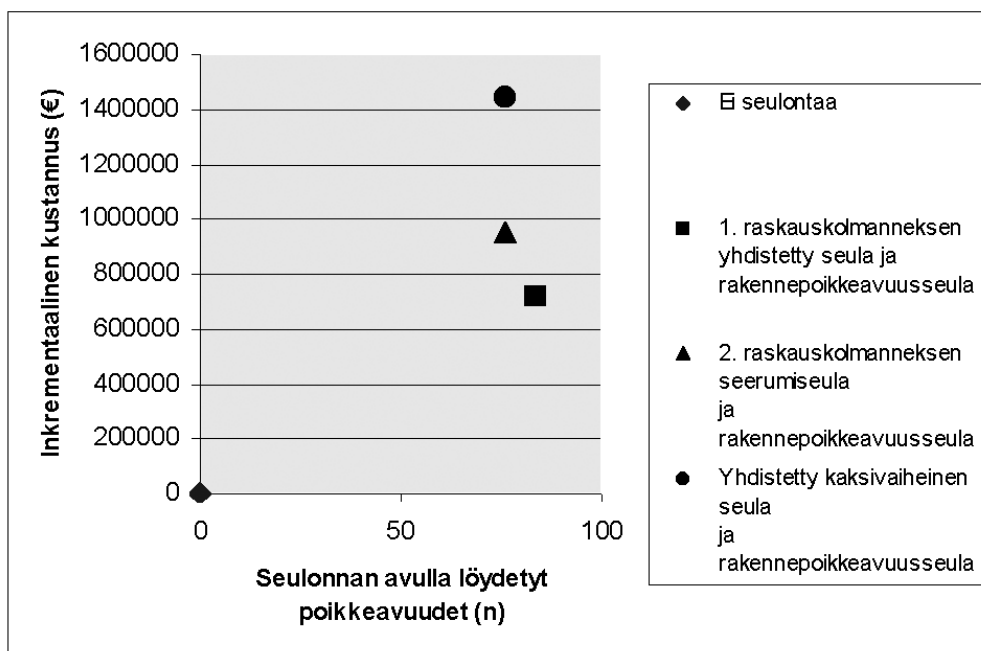
O-malli

Tilanteessa, jossa yhteiskunta ei tarjoa mitään seulontaa, syntyisi arviolta 1 015 000 euron kustannukset 10 000 synnyttäjää kohden. Kustannuksia aiheuttaisivat erityisesti väärin arvioidut yliaikaiset raskaudet, äitiyspoliklinikan konsultaatiokäynnit sekä päivystystoimenpiteet.

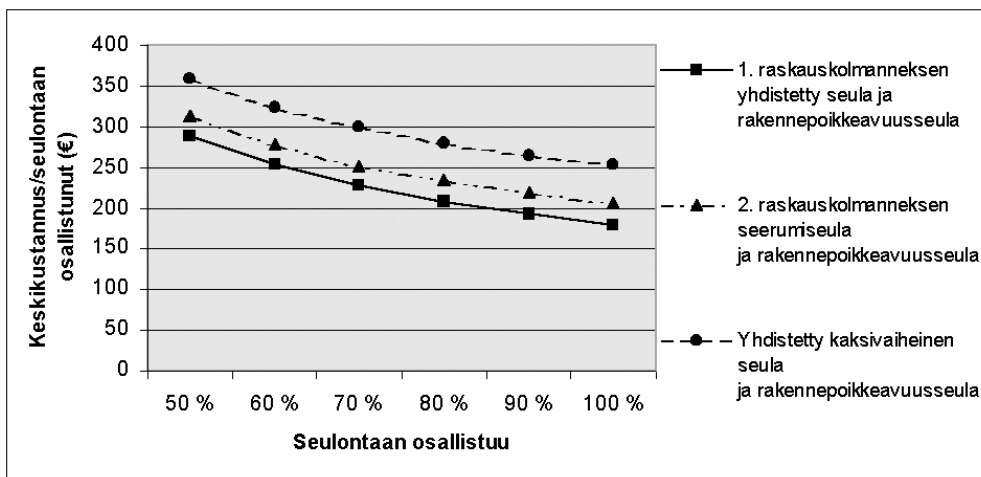
Kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonta

Yhdistetyssä kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonnassa lähtökohdaksi asetettiin 90 %:n osallistuminen seulontaan, menetelmästä riippumatta. Kun synnytyksiä on vuodessa 56 000, on kromosomipoikkeavuuksia käytettävästä seulontamenetelmästä riippuen löydettävissä noin 170–220 vuodessa. Mitä aikaisemmaksi kromosomiseulonta ajoittuu, sitä enemmän poikkeavuuksia on menetelmän avulla löydettävissä, sillä osa löydetyistä poikkeavuuksista johtaisi luonnolliseen keskenmenoon. Raskausviikoilla 18–20 tehtävän rakenneultraäänin avulla on löydettävissä vähintään 250 vaikeaa rakennepoikkeavuutta vuodessa, jos osallistumisprosentti on 90. Eri seulontamenetelmistä syntyvät lisäkustannukset O-malliin verrattuna 10 000 raskaana olevaa, seulontaan kutsuttua naista kohden on esitetty kuvassa 7.

Eri seulontamenetelmien vaikutukset (seulonnalla tunnistettujen ja tunnistamattomien kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien määrä) sekä kustannukset seulontaan osallistujaa ja tunnistettua poikkeavuutta kohden on esitetty taulukossa 14. Taulukon tuloksia vertailtaessa on muistettava, että mallintamiseen valittiin eri seulontamenetelmille erilaiset sensitiivisyyden ja spesifisyyden tasot. Trisomioiden esiintyvyyden pohjana käytetyt tiedot perustuvat epämuodostumarekisterin tietoihin sekä Morris ym. (54) tutkimuksen tuloksiin trisomiaraskauksien luonnollisen keskeytymisen todennäköisyydestä raskauden eri vaiheissa. Taulukossa esitetyt luvut ovat suuntaa antavia. Spontaanisti keskeytyvien huomioiminen kasvattaa seulonnan kustannusta 15–30 %:lla tunnistettua poikkeavuutta kohden.



Kuva 7. Seulontaohjelmien avulla löydettyjen poikkeavuuksien määrä ja syntyvät lisäkustannukset / 10 000 raskautta verrattuna tilanteeseen, jossa mitään seulontamenetelmää ei ole käytössä (90 % osallistuu seulontaan).



Kuva 8. Osallistumisprosentin mukainen keskikustannus rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa seulontaan osallistujaa kohden.

Taulukko 14. Ennen raskausviikkoa 24 tapahtuvien kromosomi- ja rakennepoikkeavuusseulontojen kustannus-vaikuttavuusanalyysi verrattuna tilanteeseen, jossa mitään seulontaa ei ole käytössä (oletukset: 90 % osallistuu seulontaan, synnytyksiä 56 000 vuodessa)

Seulontamenetelmä	kromosomi	rakenne	yhteensä	kromosomi	rakenne	Syntyvät diagnosoimatta jääneet (n)	Jatkotutkimusten aiheuttamat keskenmenot (n)	Vuosi- kustannus	Kustannus/ seulontaan osallistunut	Kustannus/ seulonnalla löydetty poikkeavuus	Inkrementaalinen kustannus/ löydetty poikkeavuus (perusanalyysi)	Inkremen- taalin kustannus/ löydetty poikkeavuus [†]
Ei seulontaa	–	–	–	156 (176 [‡])	560	–	–	5 680 294	101	–	–	–
1. raskauskolmanneksen yhdistetty seula ja rakenne- poikkeavuuksien seulonta	217 (93*)	252	469	47	308	17	17	9 701 788	193	20 686	8 575	11 124
2. raskauskolmanneksen seerumiseula ja rakennepoikkeaa- vuuksien seulonta	175 (40*)	252	427	37	308	33	33	10 985 966	218	25 728	12 426	14 288
Yhdistetty kaksivaiheinen seula ja rakennepoikkeaa- vuuksien seulonta	173 (40*)	252	425	38	308	7	7	13 753 761	265	32 362	18 996	21 824

* Arvioitu lukumäärä seulonnalla löydettyistä kromosomipoikkeavuuksista, jotka menisivät luonnollisesti kesken raskauden edetessä tai syntyisivät kuolleena.

† Löydettyistä poikkeavuuksista poistettu luonnollisesti kesken menevät poikkeavuudet.

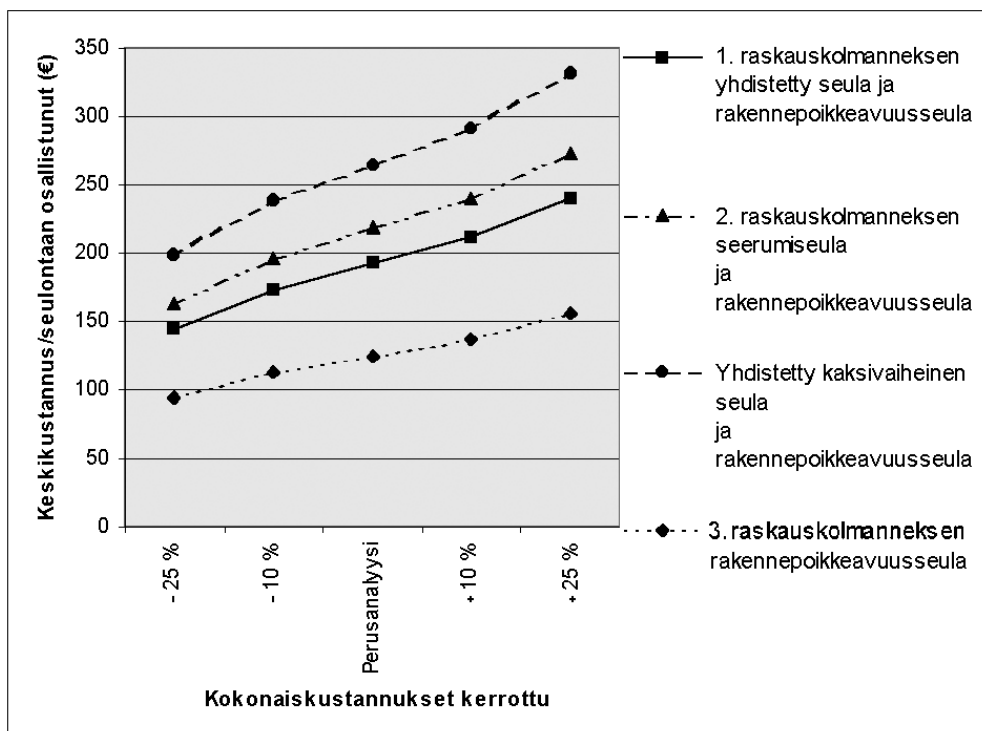
‡ Arvio epämuodostumarekisterin luvuista, sisältää elävänä ja kuolleena syntyneet sekä raskauden keskeytykset

Osallistuminen vaikuttaa seulonnan kustannuksiin (kuva 8). Mitä alhaisempi osallistumisprosentti, sitä kalliimmaksi seulonta tulee osallistujaa kohden. Tässä arvioissa on oletettu, että kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmän sisältö ei vaikuttaisi osallistumiseen, koska kaikkiin seulontaohjelmiin liittyy toisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimus. Todellisuudessa kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmän valinnalla voi olla vaikutusta myös osallistumisprosenttiin.

Yksikkökustannuksissa on Suomessa alueellista vaihtelua. Tämän johdosta teimme kokonaiskustannusten suhteen herkkyyssanalyysin siten, että olisimme arvioineet kustannukset joko liian pieniksi tai liian suuriksi käyttäen 10 ja 25 prosentin virhearvioita (taulukko 15). Tämän vaikutus kustannuksiin seulontaan osallistujaa kohden on esitetty kuvassa 9.

Taulukko 15. Rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien kokonaiskustannusten herkkyyssanalyysi (oletukset: synnytyksiä 56 000/vuosi, 90 % osallistuu seulontaan)

Seulontamenetelmä	Kokonais- kustannus –25 %	Kokonais- kustannus –10 %	Perus- analyysi	Kokonais- kustannus +10 %	Kokonais- kustannus +25 %
Yhdistetty 1. raskauskolmanneksen seula ja rakennepoikkeavuusseula	7 276 341	8 731 609	9 701 788	10 671 967	12 127 235
2. raskauskolmanneksen seerumiseula ja rakennepoikkeavuusseula	8 239 475	9 887 370	10 985 966	12 084 563	13 732 458
Yhdistetty kaksivaiheinen seula ja rakennepoikkeavuusseula	10 315 321	12 378 385	13 753 761	15 129 137	17 192 201
3. raskauskolmanneksen rakennepoikkeavuusseula	4 720 163	5 664 195	6 293 550	6 922 905	7 866 938



Kuva 9. Rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontaan osallistuvien keskikustannus kokonaiskustannuksia vaihdeltaessa.

Pelkkä kromosomipoikkeavuuksien seulonta

Suomessa on selkeitä alueellisia eroja kromosomiseulontaan osallistumisessa, joten pelkässä kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa asetettiin lähtöoletukseksi 75 %:n osallistuminen seulontaan, kun syntyvyys on noin 56 000/vuosi. Eri menetelmille valitut sensitiivisyys- ja spesifisyytasot säilytettiin ennallaan.

Pelkkä kromosomipoikkeavuuksien seulonta laskee seulontakustannuksia osallistujaa kohden. Mitä varhaisemmin kromosomipoikkeavuuksien seulonta tehdään, sitä enemmän poikkeavuuksia myös löydetään. Trisomia 21 -raskauksista keskeytyy spontaanisti istukanäytteen oton jälkeen noin 43 % ja lapsivesinäytteen oton jälkeen noin 25 % (54, 101). Muissa trisomioissa keskenmenon todennäköisyys lienee suurempi. Kromosomipoikkeavuuksien seulonnan ajankohta vaikuttaa täten niin löydettyjen trisomioiden määrään kuin kustannuksiin löydettyä trisomiaraskautta kohden.

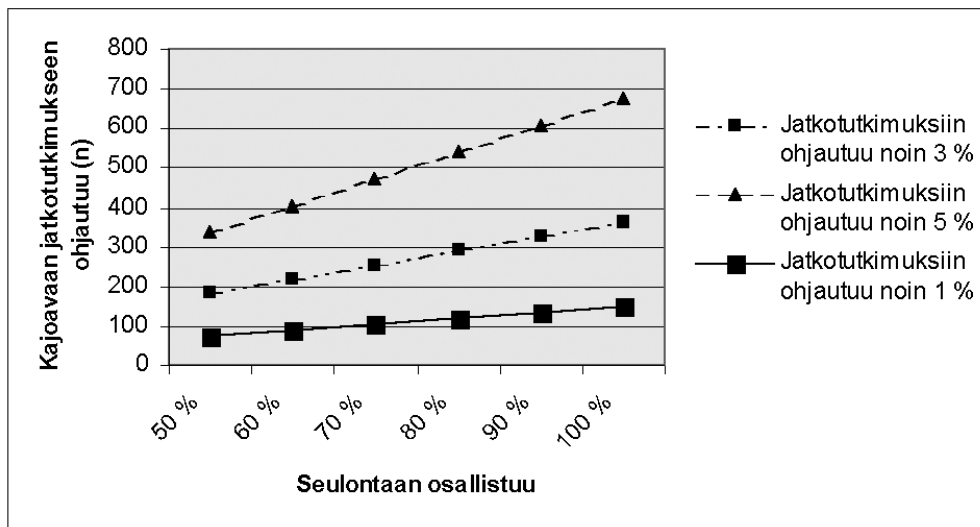
Yhdistetyn ensimmäisen raskauskolmanneksen (niskaturvotusmittaus ja seerumiseulonta) seulonnan vuosikustannukseksi (kun sensitiivisyys 78 % ja vääriä positiivisia 3 %) tulee noin 6,3 miljoonaa euroa, kustannukseksi seulontaan osallistunutta kohden 149 euroa ja seulonnan avulla löydettyä poikkeavuutta kohden 35 000 euroa. Kun spontaanisti keskeytyvät trisomiaraskaudet poistetaan laskelmista, ovat kustannukset löydettyä trisomiaraskautta kohden noin 61 000 euroa.

Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonnan vuosikustannus (kun sensitiivisyys 85 % ja vääriä positiivisia noin 6 %) olisi noin 9 miljoonaa euroa, kustannus seulontaan osallistunutta kohden noin 214 euroa ja seulonnan avulla löydettyä poikkeavuutta kohden 61 500 euroa. Kun spontaanisti keskeytyvät trisomiaraskaudet poistetaan laskelmista, ovat kustannukset löydettyä trisomiaraskautta kohden noin 80 000 euroa.

Yhdistetyn kaksivaiheisen seulan (ensimmäisen raskauskolmanneksen niskaturvotusmittaus yhdistettynä 1. ja 2. raskauskolmanneksen seerumiseulontaan) vuosikustannus (kun sensitiivisyys 84 % ja vääriä positiivisia noin 1 %) olisi noin 9,8 miljoonaa euroa. Kustannukseksi seulontaan osallistunutta kohden tulee 227 euroa ja kustannukseksi seulonnan avulla löydettyä poikkeavuutta kohden 68 000 euroa. Kun spontaanisti keskeytyvät trisomiaraskaudet poistetaan laskelmista, ovat kustannukset löydettyä trisomiaraskautta kohden noin 88 500 euroa.

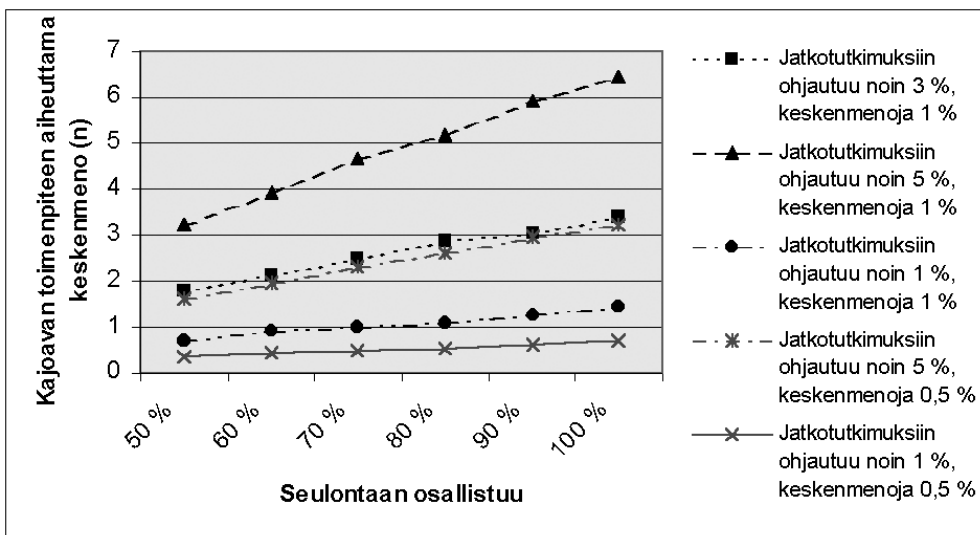
Diagnostisesta toimenpiteestä johtuvien keskenmenojen huomiointi

Kustannusarviossamme eri seulontamenetelmissä kajoaviin jatkotutkimuksiin (istukka- tai lapsivesinäyte) ohjautuu noin 1 %, 3 % tai 5 % raskaana olevista naisista. Yksittäisen kunnan osalta vaikutus on pieni, mutta koko Suomen syntyvyys huomioiden kyseessä on suuri asiakasryhmä, joka tulee ottaa huomioon seulontamenetelmiä ja niiden sensitiivisyyden tasoa valittaessa. Osallistumisprosentin suuruus ja menetelmän spesifisyys vaikuttavat jatkotutkimuksiin lähetettävien määrään (kuva 10).



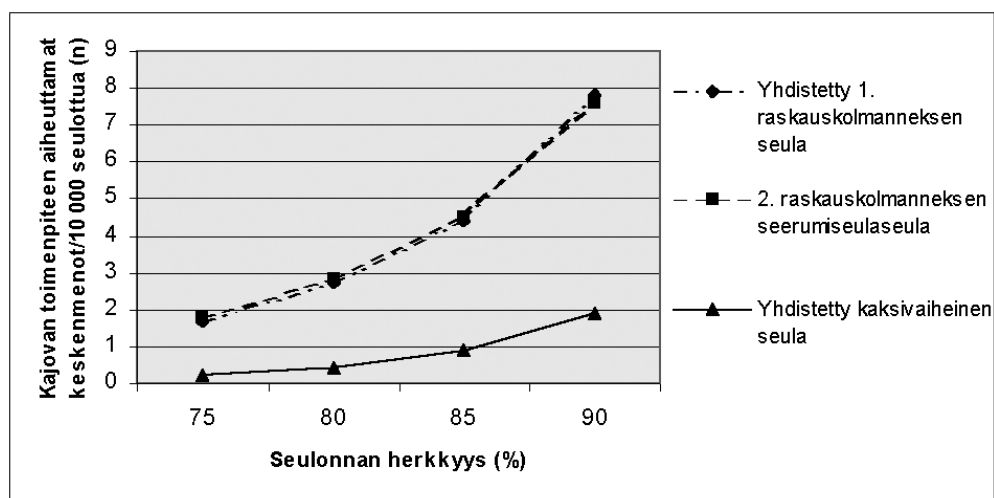
Kuva 10. Kromosomipoikkeavuuden seulonnassa jatkotutkimukseen ohjautuvien määrä/10 000 synnyttäjää, (90 % osallistuu seulontaan).

Käytettäessä oletuksina 1 %:n raskauden keskeytymisen riskiä (1), 90 %:n osallistumista ja vuosittaista noin 56 000 synnytystä todetaan, että kustannusarvioon otettujen seulontamenetelmien mallit johtaisivat 7, 17 tai 33 raskauden keskeytykseen toimenpiteen johdosta (taulukko 14). Osallistumisprosentin, kajoavaan tutkimukseen liittyvän raskauden keskeytymisen riskin ja seulontamenetelmän spesifisyyden yhteys on esitetty kuvassa 11.



Kuva 11. Osallistumisprosentin, seulontamenetelmän spesifisyyden sekä jatkotutkimukseen liittyvän riskin vaikutus jatkotutkimuksista aiheutuvien keskenmenojen määrään / 10 000 seulontaan osallistujaa.

Seulontamenetelmän sensitiivisyyden taso vaikuttaa jatkotutkimukseen ohjautuvien ja täten myös toimenpiteistä aiheutuvien keskenmenojen määrään (kuva 12). Yhdistetty kaksivaiheinen seulonta on turvallisin seulontamenetelmä kaikilla herkkyystasoilla. Yhdistetyn alkuraskauden seulonnan ja toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonnan turvallisuudessa ei ole eroa, kun menetelmien herkkyystaso on valittu samaksi ja toimenpiteistä aiheutuva keskenmeno arvioidaan lapsivesinäytteen otossa yhtä suureksi kuin istukanäytteen otossa (1 %). Todellisuudessa lapsivesinäytteen ottoon liittyy hieman matalampi keskenmenon riski (0,5–1 %). Toimenpiteen aiheutumisissa keskenmenoissa sikiö olisi todennäköisemmin normaali kuin poikkeava. Lapsen elämän menetyksen riski on vaikea arvokysymys, johon tulee kiinnittää huomiota seulontamenetelmää valittaessa.



Kuva 12. Seulonnan herkkyiden vaihtelun vaikutus kajoavien toimenpiteiden aiheuttamien keskenmenojen määrään /10 000 seulontaan osallistunutta SURUSS-tutkimuksen mukaan (1).

Rakennepoikkeavuuksien seulonta viikoilla 24–28

Nykykäytännön lisäksi arvioimme vertailua varten käytännön, jossa tehdään ainoastaan rakennepoikkeavuuksien ultraääniseulonta raskausviikolla 24–28, jolloin raskauden keskeyttäminen sikiöperusteella ei ole enää mahdollista. Loppuraskauden ultraääniseulonnan herkkyudeksi vaikeiden rakennepoikkeavuuksien tunnistamisessa arvioitiin 65 %. Kun lähtökohdaksi asetetaan 90 %:n osallistuminen seulontaan, löytyisi vaikeita rakennepoikkeavuuksia (1 %:n ilmaantuvuusoletus) noin 330 ja kromosomipoikkeavuuksia noin 30. Vuosikustannus on noin 6,3 miljoonaa euroa, kustannus seulontaan osallistunutta kohden 125 euroa ja seulonnalla löydettyä poikkeavuutta kohden 17 700 euroa.

Suomessa laboratoriot ovat sertifioituja ja säännöllisten sisäisten ja ulkoisten arviointien piirissä. Inhibiini-A:n ja estriolin sisällyttäminen toisen raskauskolmanneksen seerumiseulaan edellyttää uusien analyysimenetelmien oppimista sekä myös uuden riskilaskentaohjelman käyttöönottoa. Tutkimusmenetelmä on erityisesti inhibiini-A:n osalta vaativa ja edellyttää menetelmän pilotointia ennen yleistä käyttöönottoa. Laboratorioiden toimintaa valvovat Sosiaali- ja terveydenhuollon tuotevalvontakeskus ja Kansanterveyslaitos (102). Laboratorioissa tarkkaillaan myös positiivisen seulontatuloksen saaneiden äitien prosenttiosuutta. Tämän osuuden vaihtelu paljastaa herkästi epätarkan tai epätasällisen analyysimenetelmän ja riskilaskennassa käytettyjen oletusarvojen tai yhtälöiden ongelmat.

Ultraäänitutkimuksen hyvän laadun edellytys on paitsi hyvä laitteisto myös kokenut ja motivoitunut tutkija. Mitä enemmän tutkija suorittaa ultraäänitutkimuksia, sitä paremmat edellytykset hänellä on havaita harvinainen poikkeava löydös sen ilmetessä. Taitojen ylläpito edellyttää myös riittävää tutkimusmäärää: 400 niskaturvotusmittausta vuodessa tehneillä tutkijoilla epäonnistuneita mittauksia oli 25 % vähemmän kuin 200 mittausta vuodessa tehneillä tutkijoilla (1). Sikiön rakenteiden tarkastelussa riittävän tutkimusmäärän merkitys on vieläkin suurempi. Vaikeiden rakennepoikkeavuuksien ilmaantuvuus on noin 1 %, ja näistä keskimäärin 50 % tunnistetaan toisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimuksessa. Tutkimalla vuosittain esimerkiksi 500 sikiötä on mahdollista löytää 2–3 sikiötä, joilla on vaikea rakennepoikkeavuus - nämäkin poikkeavuudet ovat todennäköisesti erilaisia.

Ultraääniseulontaa tekevä tutkija tarvitsee mahdollisuuden konsultoida asiantuntijaa vaikeaselkoisten löydösten ilmetessä. Asiantuntijaryhmä arvioi oman kokemuksensa pohjalta, että etäyhteys soveltuu huonosti rakennepoikkeavuuksien seulonnan tarkistamiseen. Tutkimuksen luotettavuus edellyttää, että kaikututkimuslaitteen anturi on tutkijan omassa kädessä. Suomessa välitön konsultaatio on yleensä mahdollista suuren aluesairaalan, keskussairaalan tai yliopistosairaalan äitiyspoliklinikoilla. Vaikeimmin tulkittavat ja harvinaiset tilanteet edellyttävät yliopistosairaalan konsultaatiota.

Ultraäänitutkimuksen suorittaminen luotettavasti vaatii seulontaan soveltuvan ultraäänilaitteen lisäksi tutkijalta taitoa, jonka edellytyksenä on hyvä koulutusjärjestelmä (103). Suomessa ei ole yhtenäistä ja valvottua sikiön varhaisen ultraääniseulonnan koulutusohjelmaa, koulutuskeskusten sertifiointijärjestelmää ja akkreditoitujen ultraäänitutkijoiden rekisteriä eikä säännöllistä arviointijärjestelmää. Ultraäänitutkijoiden koulutus on Suomessa vasta suunnitteluvaiheessa ja useissa sairaaloissa on vaihtelevasti järjestettyjä talon sisäisiä jatkokoulutusohjelmia.

Suomessa ei ole tällä hetkellä koko palveluketjun kattavaa suositusta kuten esimerkiksi Englannissa (104). Asiantuntijaryhmä on tunnistanut seulontaorganisaation laadunohjauksen kriittiset kohdat, jotka on esitetty liitteessä 7.

ESIMERKIT SEULONTAMENETELMÄN VALINNAN VAIKUTUKSESTA KUNTATASOLLA

Esitämme kustannusanalyysiin valittujen mallien avulla vaikutukset, jotka vaihtoehtoisten kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien käyttöönotto aiheuttaisi kunnassa, jossa on 1 000 synnytystä vuosittain, halukkuus osallistua seulontaan 90 % ja seulontaorganisaation laatuvaatimukset (liite 7) täyttyvät. Neuvolan ensikäynti on ajoitettu siten, että äiti pystyy harkitsemaan osallistumis päätöstään. Esimerkeissä on oletuksena, että kaikki seulontaan osallistujat haluaisivat myös jatkotutkimukset. Todellisuudessa nämä oletukset eivät pidä paikkaansa. Esimerkkien tavoitteena on ainoastaan havainnollistaa seulontamenetelmän ja sen herkkyytason valinnan seuraamuksia. Valitut seulontamenetelmien ominaisuudet ovat samat kuin kustannusarviossa (taulukko 13). Kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa on huomioitu vain 21-trisomia-raskauksien tunnistaminen, toisin kuin kustannusarviossa.

Rakennepoikkeavuuksien seulonta toteutetaan kaikissa menetelmissä kromosomipoikkeavuuksien seulonnan jälkeen, viikolla 18–20. Tämän seulonnan vaikutukset on sen vuoksi esitetty omana esimerkkinään.

Jokaisessa vaihtoehdossa seulonta on järjestettävä siten, että siihen osallistuminen on edellyttänyt tietoista päätöksentekoa. Tähän on kiinnitettävä erityistä huomiota, jos seulonta on kustannusten minimoimiseksi sisällytetty normaalien neuvolakäyntien yhteyteen. Ensikäynnin yhteydessä tiedotetaan seulonnasta koko palveluketjun osalta ja annetaan tietoa seulontamenetelmästä, sen herkkyydestä, jatkotutkimuksista, niihin liittyvistä haitoista sekä toimintamahdollisuuksista, jos poikkeavuus todetaan. Kaikissa vaihtoehdoissa seulontanegatiivisuudesta ilmoitetaan perheelle kirjeitse ja seuraavan neuvolakäynnin yhteydessä. Seulontapositiivisuudesta ilmoittaa asiaan perehtynyt ammattilainen henkilökohtaisesti. Vanhemmille on annettava riittävästi tietoa seulontapositiivisuuden merkityksestä, jatkotutkimusten toteuttamispaikasta ja aikataulusta sekä jatkotutkimuksiin liittyvistä riskeistä. Perheelle on myös kerrottava, mitä mahdollisuuksia tarjotaan, jos jatkotutkimuksissa varmistuu sikiön poikkeavuus. Vanhemmille on annettava aikaa tietoiseen päätöksentekoon ja neuvonta on tarvittaessa uusittava. Seulonnan jokaisen vaiheen erilaisten tulosten aiheuttamat vaatimukset terveydenhuollolle on esitetty ensimmäisen seulontamenetelmä-esimerkin yhteydessä. Samat vaatimukset koskevat kaikkia vaihtoehtoja.

0-vaihtoehto

Mikäli kunnassa ei toteuteta mitään seulontaa, syntyisi siellä vuosittain keskimäärin 3 lasta, joilla on trisomia 21. Näistä lapsista yksi kymmenestä (yksi kolmessa vuodessa) syntyisi kuolleena. Vaikeita rakennepoikkeavuuksia todettaisiin vuosittain vähintään kymmenellä vastasyntyneellä.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseula ja niskaturvotusmittaus

Ensikäynti: 1 000 raskaana olevaa naista

Vaatimukset neuvolalle: Ensikäynnin tulee ajoittua raskausviikoille 8-10.

Seulonta: Seulontaan osallistuu 900 naista

Vaatimukset terveydenhuollolle: Seulontamenetelmä edellyttää laatusertifioitua laboratorioita, riskilaskentaohjelmaa sekä ultraäänitutkimusten keskittämistä. 1 000 synnyttäjän alueella ultraäänitutkimusten keskittäminen 1-2 paikkaan parantaa laatua.

Normaali seulontatulos (N = 869) ilmoitetaan perheelle kirjeitse. Seuraavan neuvolakäynnin yhteydessä varmistetaan, että perhe on ymmärtänyt tuloksen merkityksen. Mikäli ultraäänitutkimusyksiköllä on käytössä laboratoriotulokset ja riskilaskentaohjelma, voidaan vastaus antaa jo ultraäänitutkimuksen yhteydessä. Tämä edellyttää, että seerumiseulanäyte on otettu noin viikkoa ennen ultraäänitutkimusta.

Positiivinen seulontatulos (N = 31) ilmoitetaan henkilökohtaisesti ja tiedon antaa asiaan perehtynyt henkilö.

Vaatimukset terveydenhuollolle: Vanhemmille on annettava riittävästi tietoa seulontapositiivisuuden merkityksestä, jatkotutkimusten toteuttamispaikasta ja aikataulusta sekä tutkimukseen liittyvistä riskeistä. Perheelle on myös kerrottava, mitä mahdollisuuksia on olemassa, jos jatkotutkimuksissa varmistuu sikiön poikkeavuus. Vanhemmille on annettava aikaa tietoiseen päätöksentekoon ja neuvonta on tarvittaessa uusittava.

Jatkotutkimukset: Istukkanäyte otetaan 31:ltä raskaana olevalta naiselta vuosittain.

Vaatimukset terveydenhuollolle: Jatkotutkimukset keskitetään yksikköön, jossa otetaan 100 istukkanäytettä vuosittain. Jatkotutkimuspaikan tulee seurata toimenpiteisiin liittyvää keskenmenoriskiä ja kertoa tämä sekä vanhemmille että perusterveydenhuollon toimijoille.

Toimenpiteen aiheuttamia keskenmenoja: Raskauksista keskeytyy kolme kymmenessä vuodessa.

Vaatimukset terveydenhuollolle: Terveystenhuollon on järjestettävä naiselle psyykkistä tukea niin kauan kuin nainen sitä tarvitsee.

Jatkotutkimuksissa todetaan 21-trisomia: Vuosittain todetaan 3-4 sikiöllä 21-trisomia.

Vaatimukset terveydenhuollolle: Vanhemmille on tarjottava riittävästi neuvontaa sikiödiagnostiikkaan perehtyneiden asiantuntijoiden sekä myös tarvittaessa muiden erikoislääkäreiden toimesta, jotta perhe pystyy tekemään tietoisin ja itsenäisen päätöksen raskauden jatkamisesta tai keskeyttämisestä.

Väärät negatiiviset ja seulontaan osallistumattomat: Kunnassa syntyy 10 vuoden aikana keskimäärin kuusi lasta, joiden 21-trisomia ei havaittu raskauden aikana.

Vaatimukset terveydenhuollolle: Syntyneen lapsen hyvä hoito ja perheen tuki tulee varmistaa. Perheen tyytymättömyys seulontamenetelmään tulee kohdata. Vanhempien kanssa keskustellaan uudestaan käytettyyn seulontamenetelmään liittyvistä epävarmuuksista.

Yhdistetty kaksivaiheinen seulonta (ensimmäisen raskauskolmanneksen niskaturvotusmittaus ja 1. sekä 2. raskauskolmanneksen seerumiseula)

Ensikäynti: 1 000 raskaana olevaa naista

Vaativuudet neuvolalle: Ensikäynnin tulee ajoittua raskausviikolle 8.

Seulonta: Seulontaan osallistuu 900 naista.

Negatiivinen seulontatulokset todetaan 886 äidillä, tulos ilmoitetaan kirjeitse ja seuraavalla neuvolakäynnillä.

Yksi raskaus on keskeytynyt luonnollisesti 21-trisomian vuoksi seulontaprosessin aikana.

Seulontaposiitivisuus todetaan 13 naisella, tuloksen ilmoittaa asiaan perehtynyt ammattilainen henkilökohtaisesti.

Jatkotutkimukset: Lapsivesinäytteitä otetaan vuosittain 13.

Vaativuudet erikoissairaanhoidolle: Jatkotutkimukset on keskitettävä yksikköön, jossa otetaan vähintään 100 lapsivesinäytettä vuosittain.

Toimenpiteen aiheuttamia keskenmenoja: Kymmenessä vuodessa korkeintaan yksi.

Jatkotutkimuksissa todetaan 21-trisomia: Vuosittain todetaan 3 sikiöllä 21-trisomia.

Väärät negatiiviset ja seulontaan osallistumattomat: Kunnassa syntyy 10 vuodessa 5 lasta, joiden 21-trisomia ei havaittu raskauden aikana.

Toisen raskauskolmanneksen seerumiseula

Ensikäynti: 1 000 raskaana olevaa naista

Vaativuudet terveydenhuollolle: Ensikäynnin tulee ajoittua viimeistään raskausviikolle 13.

Seulonta: 900 naista osallistuu.

Negatiivinen seulontatulokset todetaan 840 naisella, tulos ilmoitetaan perheelle kirjeitse ja seuraavan neuvolakäynnin yhteydessä.

Yksi raskaus on keskeytynyt luonnollisesti sikiön 21-trisomian vuoksi seulontaprosessin aikana.

Positiivinen seulontatulokset todetaan 59 naisella ja tuloksen ilmoittaa asiaan perehtynyt ammattilainen henkilökohtaisesti.

Jatkotutkimukset: Järjestetään 59:lle raskaana olevalle naiselle.

Raskauden kesto määritetään ensiksi ultraäänitutkimuksella. Jos tutkimuksessa arvioidaan myös sikiön rakenteita, on se keskitettävä paikkaan, jossa on erikoislääkärin konsultaatiomahdollisuus. Raskauden kesto on arviolta 80 prosentilla oikea, ja nämä 47 ohjataan lapsivesinäytteen ottoon. 12 naisella raskauden kesto osoittautuu vääräksi, ja nämä naiset ohjataan uuteen seeruminäytteen ottoon sekä riskilaskentaan.

Toimenpiteen aiheuttamia keskenmenoja: Kymmenessä vuodessa korkeintaan viisi.

Jatkotutkimuksissa todetaan 21-trisomia: Vuosittain todetaan 3 sikiöllä 21-trisomia.

Väärät negatiiviset ja seulontaan osallistumattomat: Kunnassa syntyy 10 vuodessa 5 lasta, joiden 21-trisomia ei havaittu raskauden aikana

Rakennepoikkeavuuksien seulonta:

Seulonta: Seulontaan osallistuu 896 raskaana olevaa naista (tunnistetut ja luonnollisesti keskeytyneet kromosomipoikkeavuudet poissuljettu). Ne raskaana olevat naiset, joilla todettiin kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa positiivinen löydös, ohjataan suoraan erikoislääkärin tekemään seulontatutkimukseen (menetelmästä riippuen 10–44 raskaana olevaa naista). Täten varsinaiseen seulontaultraääneen osallistuu 852–886 raskaana olevaa naista.

Seulontatulokset on normaali 801–833 tutkimuksessa, vastaus ilmoitetaan tutkimuksen yhteydessä.

Ultraäänilöydös on poikkeava 51–53 tutkimuksessa.

Vaatimukset terveydenhuollolle: Kaikki kunnan rakenneultraääniseulontatutkimukset keskitetään yhteen paikkaan. Jos seulontapaikassa on erikoislääkärin konsultaatiomahdollisuus, voi seulontatutkimus muuttua suoraan diagnostiikaksi tutkimukseksi. Poikkeavan seulontalöydöksen jälkeen on järjestettävä erikoislääkärin konsultaatio mahdollisimman nopeasti paikassa, jossa voidaan tehdä myös tarvittavat jatkotutkimukset (lapsivesinäyte, tarkempi ultraäänitutkimus).

Rakennepoikkeavuus varmistuu: Vuosittain todetaan vähintään 4 sikiöllä vaikea rakennepoikkeavuus. Lisäksi seulonnassa todetaan joillakin sikiöillä muita rakenteiden poikkeavuuksia, joiden merkitystä ei voida välttämättä tarkkaan ennustaa.

Vaatimukset terveydenhuollolle: Sikiödiagnostiikkaan perehtynyt erikoislääkäri antaa vanhemmille riittävästi tietoa rakennepoikkeavuuteen liittyvästä ennusteesta. Tarvittaessa järjestetään myös muiden erikoislääkärien konsultaatio ja tuki.

Väärät negatiiviset ja seulontaan osallistumattomat: Vuosittain syntyy vähintään 5 lasta, joilla on vaikea rakennepoikkeavuus. Lisäksi kunnassa syntyy noin 20 lasta, joilla on muu merkittävä epämuodostuma.

Vaatimukset terveydenhuollolle: Syntyneen lapsen hyvä hoito ja perheen tuki tulee varmistaa. Perheen tyytymättömyys seulontamenetelmään tulee kohdata. Vanhempien kanssa keskustellaan uudestaan rakennepoikkeavuuksien seulonnan mahdollisuudet.

Rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmät ovat kehittyneet merkittävästi sitten viimeisen kansallisen suosituksen (20). Rakennepoikkeavuuksien seulonnan ajankohdan suhteen asiantuntijaryhmä ei katsonut aiheelliseksi muuttaa Stakesin suositusta, jos raskauden keskeyttämisen mahdollisuus halutaan säilyttää (20). Kromosomipoikkeavuuksien seulontaan on tarjolla useita sekä sensitiivisyyden, spesifisyyden että laatuvaatimusten suhteen erilaisia seulontamenetelmiä. Olemme tässä raportissa arvioineet eri seulontamenetelmien vaikutuksia parhaan mahdollisen tutkimustiedon, asiantuntijaryhmän arvioiden ja käytännön kokemusten perusteella. Valitsimme kromosomipoikkeavuuksien seulonnan kustannusarvioon kolme seulontamenetelmää, jotta seulontojen kustannukset, haitat ja tavoitteen toteutuminen konkretisoituisivat kuntatason päätöksentekoa varten. Menetelmien valinta perustuu Englannin seulontakomitean suositukseen ja lisäksi huomioimme menetelmien toteutettavuuden Suomessa. Sikiön poikkeavuuksien seulonta sisältää vaikeita eettisiä pohdintoja, eikä päätös seulonnasta voi perustua yksinomaan tietoon seulonnalla löydettävien tapausten määrästä tai sen taloudellisista vaikutuksista. Myös seulonnan välittömät haittavaikutukset, eettiset näkökohdat sekä psykologiset tekijät niin neuvonnassa kuin jatkotutkimuksiin ohjattaessa on pyritty tässä raportissa ottamaan huomioon.

Systemaattisen kokonaisarvion puuttuessa ei kuntatason päättäjillä ole ollut mahdollisuutta perustaa seulontamenetelmän valintaa tutkittuun tietoon eri vaihtojen hyödyistä, haitoista ja kustannuksista. Tämä on johtanut hyvin erilaisten seulontamallien valintaan myös saman synnytyssairaalan alueella sijaitsevilla kunnissa. Tämän raportin tavoitteena on käynnistää toimenpiteet, joilla Suomeen voidaan luoda laadullisesti hyvä sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulontojen organisaatio, jonka tavoitteet vastaavat yhteiskuntamme arvoja.

Rakennepoikkeavuuksien seulonnan tavoitteista

Rakennepoikkeavuuden seulonnalla tarkoitetaan tässä raportissa 18.–20. raskausviikolla tehtävää ultraäänitutkimusta. Vähintään 1 %:lla vastasyntyneistä on vaikeita rakennepoikkeavuuksia, joista noin puolet voidaan tunnistaa toisen raskauskolmanneksen rakenneultraääniseulonnan avulla. Vaikeat rakennepoikkeavuudet voidaan karkeasti ryhmitellä sikiön tai vastasyntyneen kuolemaan johtaviin (esim. anenkefalia), välitöntä kirurgiaa vastasyntyneenä vaativiin ja pysyvän vaikean vammaisuuden aiheuttaviin (esim. spina bifida), välitöntä kirurgiaa vastasyntyneenä vaativiin (esim. vaikeat sydänviat) sekä vaikean vamman ja pitkäkestoisen hoidon tarpeen aiheuttaviin (esim. aivojen rakennepoikkeavuus, munuaisviat). Rajaukset eivät ole selvät, erityisesti kun arvotetaan pysyvän vamman vaikeusastetta.

Rakennepoikkeavuuksien seulonnan tavoitteet tulee määritellä selkeästi, sillä tämä vaikuttaa sekä seulonnan toteuttamisen ajankohtaan että seulonnan toteutustapaan. Mikäli rakennepoikkeavuuden seulonnan yhtenä edellytyksenä on, että vanhemmille halutaan antaa mahdollisuus keskeyttää raskaus heidän niin halutessaan, tulee seulonta tehdä ajankohtana, jolloin tämä on Suomen lainsäädännön nojalla mahdollista (liite 4). Mikäli seulonnan tavoitteena on löytää sellaiset rakennepoikkeavuudet, joiden kohdalla oikea syntymäpaikan valinta parantaa merkittävästi syntyvän lapsen ennustetta (esim. sydämen vaikeat rakennepoikkeavuudet), voidaan seulonta tehdä myöhemmin. Tällöin myös seulonnan herkkyyks paranee ja seulonnalla voitaisiin etsiä myös muita sikiön ennusteeseen vaikuttavia tiloja kuten kasvuhäiriötä ja etisistukkaa.

Rakennepoikkeavuuksien seulonnan tavoitteena on vaikeiden rakennepoikkeavuuksien tunnistaminen, mutta seulonnassa löytyy myös muunlaisia poikkeavuuksia, joiden merkitys sikiön ja vastasyntyneen ennusteeseen vaihtelee eri poikkeavuuksien välillä. Merkittäviä rakennepoikkeavuuksia, joita ei tulkita vaikeiksi (katso luku 3), todetaan noin 2 %:lla vastasyntyneistä. Osa näistä on tunnistettavissa rakenneultraäänitutkimuksessa, mutta osuuden suuruudesta ei ole tarkkaa tietoa (7, 8).

Kromosomipoikkeavuuksien seulonnan tavoitteista

Sikiön kromosomipoikkeavuuksien seulonnan alkuperäisenä tavoitteena oli iäkkäämpien, yli 40-vuotiaiden naisten lapsen saannin mahdollistaminen tilanteessa, jossa kohonneen kromosomipoikkeavuuden riskin vuoksi raskautta ei uskallettu harkita. Nykyään kromosomipoikkeavuuksien seulontaa tarjotaan kaikille raskaana oleville naisille, vaikka yksittäisen naisen riski synnyttää kromosomeiltaan vaikeasti poikkeava lapsi onkin matala. Esimerkiksi 30-vuotiaista naisista vain yksi 760:stä synnyttää lapsen, jolla on trisomia 21 -oireyhtymä. Kromosomipoikkeavuuksien seulonnalla pyritään nykyään antamaan kaikille raskaana oleville naisille tasavertainen mahdollisuus selvittää sikiön kromosomipoikkeavuuden riski (seulontatutkimus), osallistua seulontaposiitiivisen löydöksen jälkeen tarjottaviin jatkotutkimuksiin (istukka- tai lapsivesinäytteen otto ja näytteestä tehtävä sikiön kromosomitutkimus) sekä saada kromosomipoikkeavuuden varmistuessa riittävä neuvonta päätöksentekoa varten.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ultraäänitutkimuksen avulla mitatun sikiön niskaturvotuksen lisääminen kromosomipoikkeavuuden seerumiseulontaan paransi seulontamenetelmän spesifisyyttä enemmän kuin yksittäisen merkkiaineen lisäys. Ensimmäisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimusta on vaikea arvioida puhtaasti kromosomipoikkeavuuden seulontamenetelmän osana, koska saman tutkimuksen yhteydessä varmistuu raskauden keston ja sikiön sekä raskauden ennusteen kannalta merkittäviä lisälöydöksiä (sikiön elinkelpoisuus, sikiöiden määrä ja raskauden keston määrittäminen) (30, 31, 40, 105). Tämä lisähyöty on huomioitava kaikkien sellaisten seulontamenetelmien osalta, joihin liittyy ultraäänitutkimus.

Jatkotutkimuksissa voi löytyä harvinainen tai ainutlaatuinen kromosomien poikkeavuus, muu kuin trisomia. Sikiön ja syntyvän lapsen ennusteen antaminen voi olla tällöin vaikeaa ja vanhemmat voivat joutua tekemään päätöksiä raskauden jatkamisesta tai keskeyttämisestä epävarmassa tilanteessa. Jatkotutkimukset voitaisiin nykytekniikan avulla rajata vain trisomiaraskauksien tutkimukseen, mikä rajaisi epäselvät mutta myös monet vaikeat kromosomipoikkeavuudet seulonnan ulkopuolelle (64). Voidaankin kysyä, tulisiko istukka- ja lapsivesinäytteestä tutkia mahdollisimman paljon sikiön ennustetta ennakoivia tekijöitä (esim. harvinaiset suomalaisen tautiperimään kuuluvat taudit), koska raskaus altistetaan keskenmenoriskille. Tämä vaihtoehto voitaisiin toisaalta tulkita epätasa-arvoiseksi ja se vaatisi huomattavaa neuvonnan lisäämistä.

Seulontojen turvallisuudesta

Kromosomipoikkeavuuksien seulonnan riski liittyy jatkotutkimukseen, istukka- tai lapsivesinäytteen otossa esiintyvään keskenmenon vaaraan. Keskimäärin yksi tutkimus sadasta johtaa raskauden keskeytymiseen (1), ja hyvin varhaiseen istukanäytteen ottoon saattaa liittyä sikiön epämuodostuman riski (raajaiskemia) (60). Kokeneen tutkijan tekemänä keskenmenon riski lapsivesinäytteen otossa saattaa olla pienempi (60, 62). Suomesta ei ole saatavissa luotettavaa tietoa istukka- tai lapsivesinäytteen ottoon liittyvästä keskenmenoriskistä eikä liioin näytteenottajan kokeneisuuden vaikutusta siihen. Voimme kuitenkin todeta, että kromosomipoikkeavuuksien seulonta on sitä turvallisempaa, mitä spesifisempää menetelmää käytetään. Myös jatkotutkimusten keskittäminen pienentää riskiä.

Ultraäänitutkimuksen turvallisuutta on selvitetty sekä epidemiologisissa tutkimuksissa että laboratorio-olosuhteissa. Ultraäänitutkimuksessa sikiön eri elimet ovat herkässä kehitysvaiheessa altistuessaan ultraäänelle. Teoriassa sikiövauri on riski voi liittyä ultraäänitutkimuksen aiheuttamaan kudoslämmön nousuun, Dopplertutkimuksessa käytettyyn äänen voimakkuuteen sekä itse ultraäänien aiheuttamaan oskillaatioilmiöön (8). Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole kuitenkaan havaittu ultraäänitutkimuksen aiheuttavan sikiölle pysyvää haittaa. Laitteiden jatkuva kehittyminen sekä ultraääniseulonnan varhaistuminen ajan-kohtaan, jolloin pääosa elimistä on vasta muodostumassa, edellyttää kuitenkin, että ultraäänitutkimuksen turvallisuutta jatkuvasti seurataan (28, 29).

Seulontojen alueellinen tarjonta; tasa-arvo ja laatuksymykset

Suomessa kunnat päättävät itsenäisesti, millaisia ei-lakisääteisiä seulontoja asukkaille tarjotaan. Tämä on johtanut sikiön vaikeiden kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien kohdalla sellaiseen menetelmien vaihtelevuuteen (10), jota ei enää voida pitää tasa-arvon kannalta hyväksyttävänä. Eroja esiintyy ultraäänitutkimukseen käytettyjen laitteiden ominaisuuksissa sekä seulojien koulutuksessa ja taidossa tunnistaa poikkeavuuksia. Yksittäisen kunnan päätökseen ovat voineet vaikuttaa kustannusten, palvelujen saannin, syntyvyyden

määrän ja synnyttäjien ikäjakauman lisäksi muut tekijät, joita ei ole tässä raportissa huomioitu.

Seulontamenetelmää valittaessa punnitaan useita tekijöitä, joiden painoarvoa ei voida yksiselitteisesti määrittää. Miten suureksi asetetaan seulonnan herkkyyks, eli miten suuri osa poikkeavuuksista tulisi löytyä? Mikä on tällöin seulontamenetelmän spesifisyys ja kuinka paljon raskaana olevista naisista ohjautuisi jatkotutkimuksiin? Edullinen ensivaiheen seulonta voi johtaa huomattaviin kokonaiskustannuksiin, jos jatkotutkimuksia joudutaan tekemään suuri määrä. Jatkotutkimuksena usein tehtävään sikiön kromosominäytteen ottoon liittyy 0,5–1 %:n raskauden keskeytymisen riski; miten mahdollinen terveen sikiön menetys huomioidaan?

Kaikissa seulontamenetelmissä oleellista on tutkimusten oikea ajoitus, tarkka laadunvalvonta sekä oikea ja samansisältöinen neuvonta kaikissa seulonnan vaiheissa. Kuntatasolla tähän ei aina kiinnitetä riittävästi huomiota ja vain suuremmat kunnat pystyvät hoitamaan myös jatkotutkimukset itsenäisesti. Yksittäisen kunnan tulee pystyä tarvittaessa perustelemaan valitsemansa menetelmä asukkailleen. Seulonnan todellisia kustannuksia, vaikutuksia ja haittoja voi olla pienessä kunnassa vaikeaa hahmottaa. Silloin seulontamenetelmän valintaan voivat vaikuttaa yksittäiset kokemukset, paikallinen tarjonta tai muut objektiivista päätöksentekoa vääristävät ilmiöt.

Sairaanhoitopiirissä menetelmien kirjavuus tuo huomattavia ongelmia. Erikoissairaanhoitoon jatkotutkimuksiin ohjautuvien määrää on vaikea ennakoida, jos joissakin kunnissa jatkotutkimuksiin ohjautuu esimerkiksi 6 prosenttia raskaana olevista, toisissa 1 tai 3 prosenttia. Lisäksi kunnat lähettävät raskaana olevia naisia suoraan ikäperusteisiin kromosomitutkimuksiin ikärajan vaihdella 35 ja 40 vuoden välillä. Seulontatuloksen positiivinen ennustearvo - kuinka todennäköisesti sikiöllä on kromosomipoikkeavuus seulaan jääneessä raskaudessa - vaihtelee menetelmien välillä. Tämä edellyttää neuvonnan antajalta huomattavaa tietämystä eri kuntien käyttämien seulontamenetelmien ominaisuuksista. Kunnan tulisi aina neuvotella koko seulontaorganisaation kanssa, kun seulontamenetelmää valitaan, jotta koko seulontaketju voi toimia saumattomasti yhteen.

Diagnostiset jatkotutkimukset suoritetaan pääsääntöisesti yliopistollisten sairaaloiden tai keskussairaaloiden äitiyspoliklinikoilla. Tutkimuksiin voi kuulua sikiön laaja rakenneultraäänitutkimus, istukka- tai lapsivesinäytteen otto ja lisäksi tarvittaessa erityistutkimuksia. Tulokset on saatava mahdollisimman nopeasti vanhempien tietoon, joten tiedonkulun on oltava nopeaa ja luotettavaa. Koska vanhemmat joutuvat pohtimaan raskauden jatkamiseen ja vastasyntyneen hoitoon liittyviä vaikeita kysymyksiä, heille on varattava riittävästi neuvonta-, konsultaatio- ja keskustelu-aikaa. Tarvittaessa perheillä on oltava mahdollisuus keskustella myös perinnöllisyyslääkärin, lastenlääkärin, lastenkirurgin tai lastenneurologin kanssa. Osa perheistä saattaa tarvita myös psyykkistä tukea ja osa voi hyötyä vertaistuesta.

Mikäli sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonta pidetään osana julkisen terveydenhuollon toimintaa, toiminnan valvomiseksi tulee koota kansallinen asiantuntijaryhmä. Tämä ryhmä voisi arvioida, mitkä seulontamenetelmät soveltuvat parhaiten Suomessa käytettäväksi ja mitä laatuvaatimuksia asetetaan ultraääniseulontaa tekeville henkilöille sekä ultraäänitutkimuslaitteille. Ryhmä voi myös ottaa kantaa siihen, millaisissa yksiköissä on riittävä kokemus ottaa niin istukka-, lapsivesi- kuin napaverinäytteitä. Lisäksi on tarpeellista perustaa alueellisia seulontaorganisaation laatua valvovia asiantuntijaryhmiä. On myös tärkeää huolehtia siitä, että neuvonta on kaikissa seulontaportaissa yhtenevää ja aidosti vapaaehtoisen päätöksenteon mahdollistavaa.

Seulonnan vaikutukset perheen kannalta

Raskauden ajan seulontoihin osallistuminen on vapaaehtoista kuten kaikkiin muihin seulontoihin. Normaalisti seulonnoissa on kyse osallistujan omaan terveyteen vaikuttavien tekijöiden selvittämisestä ja varhaisen hoidon aloittamisesta, jotta ennuste olisi parempi. Raskauden ajan seulonnoissa etsitään vasta kehittyvässä olevan lapsen poikkeavuuksia ja seulontaan osallistuja joutuu arvottamaan, miten hän yksilönä suhtautuu kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksiin. Haluaako hän tiedon sikiön vaikeasta poikkeavuudesta? Onko hän miettinyt, millaiseen päätöksentekoon tieto seulontaposiitiivisuudesta ja sikiön poikkeavuudesta johtaa? On erittäin tärkeää, että seulontaan osallistumisen vapaaehtoisuutta korostetaan, koska tässä seulonnassa joudutaan elämän vaikeimpien kysymyksiä äärelle. Vapaaehtoisuus on mahdollista vain silloin, kun seulonta on neuvolan rutiinitoiminnasta erillisenä pidettävä osa, josta kieltäytyminen ei vaikuta millään tavalla raskauden seurantaan ja hoitoon tai synnytyksen ja syntyneen lapsen hoitoon.

Neuvontaa ei voi koskaan antaa liikaa, mutta se voidaan antaa vaikeasti ymmärrettävässä muodossa. Naiset saattavat olla tietoisia äidin ikään liittyvästä kromosomipoikkeavuuden riskistä, mutta itse seulontaprosessin ymmärtäminen on maallikolle vaikea asia (9). Osa seulonnoista on moniportaisia, mikä tekee ne edelleen vaikeammin hahmotettaviksi. Kuopiossa 1990-luvulla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että 16 prosenttia osallistujista ei ollut ymmärtänyt, miten seulontatuloksia pitää tulkita tai mistä seulonnassa oli kyse (106). Seulontaan osallistuminen ei tarkoita, että kyseinen henkilö ymmärtäisi seulonnan mahdollisuudet tunnistaa poikkeavuudet (seulonnan herkkyys eli sensitiivisyys) ja positiivisen seulontalöydöksen aiheuttamat seuraamukset (jatkotutkimukseen liittyvä raskauden keskeytymisen riski, päätös raskauden keskeyttämisestä). Seulonta voi myös lisätä huolta ja raskauden tai erilaisten epäselvien oireiden tarkkailua. Suomessa tehdyssä tutkimuksessa osa 21-trisomia -seulontaan osallistuneista äideistä ei uskaltanut pitää raskautta todellisenä ennen kuin normaali testitulos oli saatu (75).

Osallistumista ultraäänitutkimuksen sisältävään seulontaan voi ohjata kiinnostus saada sikiöstä ”kuva”, jolloin sikiön poikkeavuuden löytyminen voi

olla suuri järkytys, johon ei ole millään tavoin varauduttu. Rakennepoikkeavuuksien seulonnassa löytyy huomattavasti enemmän poikkeavuuksia kuin kromosomiseulonnassa - asia, joka on syytä huomioida myös neuvonnassa. On erittäin tärkeää, että osallistuminen rakennepoikkeavuuksien seulontaan toteutuisi vasta sen jälkeen, kun vanhemmat ovat saaneet riittävästi neuvontaa ja ovat ennättäneet miettiä, miten suhtautua mahdolliseen poikkeavaan löydökseen. Mikäli seulontatulokset osoittautuu poikkeavaksi, on vanhemmille annettava uudestaan riittävä neuvonta, jotta he pystyvät itsenäisesti päättämään, haluavatko he lähetteen jatkotutkimuksiin (78).

Suurimmassa osassa raskauksista sikiön poikkeavuuden riski on hyvin pieni eivätkä vanhemmat ole ennen seulontaan osallistumista useinkaan miettineet mitä tehdä, jos seulontalöydös on positiivinen tai jatkotutkimukset osoittavat sikiön olevan rakenteiltaan tai kromosomistoltaan poikkeava. Positiivisen seulontatuloksen saanut nainen joutuu miettimään omaa suhdettaan raskauden keskeytykseen; harva nainen on tämän tehnyt ennen seulontaan osallistumistaan. Puolisot saattavat suhtautua hyvin eri lailla niin raskauden keskeyttämiseen kuin poikkeavan lapsen syntymiseen. Seulontapositiivisuuden tiedetään lisäävän äidin kokemaa stressiä, joka useimmiten vähenee diagnostisen tutkimuksen jälkeen nopeasti (107). Seulonnassa voi löytyä myös sellainen poikkeavuus, jonka merkitystä syntyvälle lapselle on vaikea ennustaa. Jokaisen perheen ja poikkeavuuden kohdalla tilanteet ovat erilaisia, eikä yksiselitteisiä toimintamalleja ole olemassa.

Raskauden keskeyttäminen on äidille psyykkisesti raskasta keskeyttämisen perusteesta riippumatta. Salvesenin ym. (108) tutkimuksessa todettiin, että jos sikiöllä todetaan ultraäänessä rakennepoikkeavuus, äidin kokemaa stressiä 7 viikon, 5 kuukauden ja yhden vuoden kuluttua raskauden keskeytyksestä oli vastaava kuin jos raskaus olisi keskeytynyt itsestään tai lapsi menehtynyt perinataalisesti. Kuitenkin vain muutamalla stressiä oli pitkäkestoista ja keskeytysryhmässä useimmat naiset olivat yrittäneet jo vuoden sisällä uutta raskautta kuin ryhmässä, jossa raskaus oli keskeytynyt tai lapsi oli kuollut. Korenkompp ym. (109) haastattelivat 254 naista 2–7 vuotta sikiön poikkeavuuden vuoksi tehdyn raskauden keskeytyksen jälkeen. Suurin osa naisista oli sopeutunut tilanteeseen hyvin mutta 17,3 %:lla oli posttraumaattiseen stressiin viittaava tulos. Sopeutuminen oli parempaa, jos raskaus oli keskeytetty ennen 15 raskausviikkoa. Pitkäkestoiseen suruun ja oman päätöksen epävarmuuteen viittaavat tulokset saivat erityisesti ne naiset, joiden kohdalla todettu poikkeavuus ei olisi todennäköisesti johtanut sikiön kuolemaan.

Trisomia 21 -seulonnan merkitystä perheen kannalta selvitettiin Kuopiossa 1990-luvulla yhteensä yli 10 000 raskaana olevan naisen aineistossa (106). Tutkimuksessa todettiin, että 86 % seulontanegatiivisista ja -positiivisista äideistä, jotka synnyttivät terveen lapsen, suhtautui myönteisesti seulontaan. Kuitenkin seulontapositiivisista, terveen lapsen synnyttäneistä äideistä vain 79 % ilmoitti osallistuvansa seulontaan seuraavan raskauden aikana, seulontanegatiivisista vastaavasti 94 % osallistuisi seulontaan. Seulontapositiivisuus

on täten ainakin lyhyellä aikavälillä vaikuttanut siihen, miten äiti suhtautuu seulontaan - vastaavaa stressitilaa ei ehkä enää haluta kokea. Seulontaposiitiivisista äideistä, joiden sikiöillä todettiin trisomia 21, puolestaan vain 89 % ilmoitti osallistuvansa seulontaan seuraavassa raskaudessa. Väärän negatiivisuuden merkitystä ei tutkimuksessa selvitetty.

Seulonnan vapaaehtoisuus tarkoittaa, ettei seulontaan osallistumattomia tai jatkotutkimuksista kieltäytyviä tuomita. Syntyneiden vammaisten lasten hoito tulee järjestää asianmukaisesti, eikä huoli hoidon riittämättömyydestä saa ohjata vanhempia seulontaan, jatkotutkimuksiin tai päätökseen raskauden keskeyttämisestä. Seulonta ei koskaan pysty tunnistamaan kaikkia poikkeavuuksia, olivat ne sitten seulottavaksi tunnistettavien "listalla" tai ei. Aina syntyy lapsia, joilla on erilaisia vaikeita rakenne- tai kromosomipoikkeavuuksia ja heillä on vammastaan huolimatta yhtäläinen oikeus tasapainoiseen ja turvattuun elämään. Seulonnan tavoitteita asetettaessa tulee myös huomioida, mitä sillä viestitään henkilöille, joilla on vastaavia vammautumiseen johtavia poikkeavuuksia, tai heidän omaisilleen. Yhteiskunta saattaa ohjata epäsuorasti vanhempien valintoja viestittämällä, että seulonta ja keskeytys katsotaan paremmaksi vaihtoehdoksi kuin vammaisen lapsen synnyttäminen. Tämän estämiseksi on tärkeää, että seulonta on selkeästi erillään muusta raskauden ajan seurannasta ja siihen osallistuminen edellyttää tietoista päätöksentekoa. Samanaikaisesti on huolehdittava vammaisten henkilöiden hoidon ja oikeuksien jatkuvasta kehittämisestä.

Sikiön poikkeavuuksien seulonta, terveydenhuolto ja terveystieteet

Kaikki seulonnat ovat arvovalintoja ja arvojen määrittely on koko väestön yhteinen, ei seulontamenetelmien kehittäjien, lääkäreiden tai terveystieteellisten päättäjien tehtävä. Seulonnan tavoitteet tulee asettaa yhdessä, mutta testimenetelmän ja sen herkkyytason valinta on terveystieteellinen päätös, johon vaikuttavat sekä eettiset että taloudelliset tekijät. Yleisesti ottaen mitä enemmän poikkeavuuksia halutaan löytää, sitä enemmän herää myös turhia epäilyjä. Raskauden ajan seulontojen osalta herkkyytaso tulisi valita sellaiseksi, että mahdollisimman vähän sikiöitä menetetään jatkotutkimusten takia mutta samanaikaisesti seulonnan herkkyys säilyy väestön ja kokonaiskustannusten kannalta hyväksyttävänä. On myös muistettava, että mikään seulonta ei takaa syntyvän lapsen terveyttä.

Palveluketju suunnitellaan ja seulontamenetelmä valitaan jatkossa yhteistyössä peruskunnan ja erikoissairaanhoidon kesken. Nykykäytännöstä, jossa yksittäinen kunta voi valita käyttämänsä seulontamenetelmän, tulisi luopua. Erikoissairaanhoidon asiantuntijoita tarvitaan mukaan seulontaorganisaation suunnittelun alusta lähtien, jotta palveluketjun sujuvuus, seulontaorganisaation laatu ja luotettavuus sekä perheiden yhteneväinen neuvonta voidaan taata jokaisessa seulonnan vaiheessa. Jatkossa tulisi tarjota kuntien ja sairaanhoidopiirien valittavaksi vain sellaisia seulontamenetelmiä, joiden herkkyys,

spesifisyys, haittavaikutukset ja kustannukset sopivat yhteiskuntamme arvoihin ja ovat julkisen terveydenhuollon kustannettavissa.

Julkinen sektori arvioi, mitkä terveydenhuollon menetelmät se tarjoaa kansalaisille. Julkista terveydenhuoltoa ohjaa kustannusvaikuttavuus, mutta sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien seulonnoissa kustannusvaikuttavuutta ei ole juuri arvioitu. Se edellyttäisi vammaisten henkilöiden elinaikaisten kustannusten vertailua seulonnasta aiheutuviin kustannuksiin, eikä tällaista vertailua ole pidetty eettisesti oikeutettuna. Vertailu olisi myös erittäin vaikeaa, mikä johtuu eri vammoihin liittyvistä hyvinkin erilaisista suorista (tarvittavat hoitotoimenpiteet) ja epäsuorista (esim. vammaistuki, omaishoitaja) kustannuksista.

Mikäli julkinen sektori luopuisi sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonnoista, on mahdollista, että yksityisesti tehtävien tutkimusten määrä lisääntyisi. Tästä aiheutuisi myös huomattavat kustannukset ja ehkä jopa suu-remmat haitat, mikäli seulonnan laadunvalvontaa ei järjestetä asianmukaisesti. On myös mahdollista, että erilaisten toiveiden ja pelkojen vuoksi yksityisesti tehtävien sikiön kromosomi- ja ultraäänitutkimusten ja täten myös Kelan korvattavaksi esitettävien tutkimusten määrä lisääntyisi.

Seulontojen vaikuttavuuteen liittyvät epävarmuustekijät

Seulonnan vaikuttavuuteen eli löydettyjen poikkeavuuksien määrään vaikuttavat käytetty seulontamenetelmä ja valittu herkkyystaso, seulonnan ajankohta, osallistumisprosentti, äitien ikäjakauma sekä synnyttäjien määrä. Raportissa esitettyjä vaikuttavuuslukuja tulee siis pitää suuntaa antavina ja huomioida tehdyt oletukset vaikuttavuutta arvioitaessa. Koska inhibiini-A:n käyttökelpoisuutta ei ole vielä osoitettu laajassa seulonta-aineistossa, saattavat käyttämämme sensitiivisyysluvut olla hieman liian suuret niiden kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmien osalta, joissa inhibiini-A on yksi toisen raskauskolmanneksen merkkiaineista.

Osallistuminen raskaudenaikaisiin kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulontoihin vaihtelee Suomessa alueellisesti. Halukkuus osallistua ultraäänitutkimuksen sisältävään seulontaan on todennäköisesti suurempi kuin pelkkään seerumiseulontaan, sillä toive nähdä kuva sikiöstä ohjannee osallistumista. Ultraäänitutkimus saatetaan myös mieltää osaksi normaalia raskauden seurantaa, eikä osallistuminen silloin olekaan tietoinen päätös halusta saada tietoa sikiön poikkeavuuden riskistä (76). Walesissa tehdyssä tutkimuksessa (110) jopa todettiin, että seulontaan osallistuvien määrä laski, kun neuvontaa lisättiin. On mahdollista, että myös Suomessa osallistuminen seulontaan vähenee, mikäli neuvontaa yhdenmukaistetaan ja lisätään.

Vaikeista rakennepoikkeavuuksista löytyy keskimäärin 50 %, kun seulonta toteutetaan 18.–20. raskausviikolla (7, 8). Tässä raportissa on käytetty vaikei-

den rakennepoikkeavuuksien esiintyvyyden arviona 1 %, mutta suurempiakin lukuja on esitetty. Nämä oletukset huomioiden voidaan toisen raskauskolmanneksen ultraääniseulonnalla, kun osallistumisprosentti on 90 ja syntyvyys 56 000/v, löytää vähintään 250 sikiötä, joilla on vaikea rakennepoikkeavuus. Vähintään vastaavalla määrällä todetaan rakennepoikkeavuus vasta syntymän jälkeen (seulontanegatiiviset ja seulontaan osallistumattomat). Rakennepoikkeavuuksien osalta tietoa spontaanin keskeytymisen todennäköisyydestä raskausviikkojen 18–20 jälkeen ei ole olemassa. Rakennepoikkeavuuksien seulonnan osalta ei liioin tiedetä, paljonko seulonnassa löytyy muita poikkeavuuksia, joiden tunnistaminen raskauden aikana voi olla merkityksellistä. Sikiöaikana ei ole aina mahdollista tarkkaan arvioida, mikä olisi kunkin sikiön ja syntyvän lapsen ennuste.

Raporttimme kustannusarvioon valitun kolmen kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmän avulla voitaisiin löytää vuosittain raskauden aikana noin 170–220 trisomiaraskautta, jos osallistumisprosentti on 90 ja syntyvyys 56 000. Noin 35–50 trisomiaraskautta todettaisiin vasta synnytyksen jälkeen (seulontanegatiiviset ja seulontaan osallistumattomat). Mitä aikaisemmin seulonta tehdään, sitä useampi trisomiaraskaus on tunnistettavissa. Seulonnalla tunnistetaan täten myös sellaisia raskauksia, jotka menisivät luonnollisesti kesken. Keskeytyvien trisomia 21 -raskauksien määrän arvioidaan olevan istukkanäytteen oton ajasta syntymään saakka noin 43 % ja lapsivesinäytteen oton ajasta syntymään saakka 23 % (54). Macintosh ym. (55) esittävät, että 32 % yli 35-vuotiaiden äitien 21-trisomiaraskauksista päättyy keskenmenoon raskausviikkojen 10–16 välillä ja kaikkiaan 54 % ennen syntymää, joten käyttämämme arvio voi olla todellisuutta pienempi.

Kromosomipoikkeavuuksien jatkotutkimuksena tehtyjen toimenpiteiden johdosta menetettäisiin vuosittain Suomessa 4–7 sikiötä (lapsivesitutkimukseen liittyvä keskenmenoriski 0,5–1 %), kun osallistumisprosentti on 90, synnyttäjien määrä 56 000 ja jatkotutkimuksiin ohjataan noin 1 % osallistujista. Jos jatkotutkimuksiin ohjautuisi 5 % seulontaan osallistujista, keskeytyisi 15–35 raskautta toimenpiteen johdosta (lapsivesinäytteen ottoon liittyy pienempi keskenmenoriski kuin istukkanäytteen ottoon). Vaikuttavuutta arvioitaessa tulee ottaa huomioon myös menetettyjen sikiöiden määrä.

Varhaisraskauden ja toisen raskauskolmanneksen ultraääniseulonnalla on myös äitien sekä sikiöiden terveyttä tukevia tavoitteita (30, 31). Ultraäänitutkimukseen liittyvien muiden hyötyjen yhdistäminen sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulontojen kustannuksiin ja vaikuttavuuteen on vaikeaa ja voi johtaa myös virheellisiin olettamuksiin päätöspuiden haaroittumisen lisääntyessä. Tämän vuoksi yhdistämistä ei tässä raportissa ole tehty, mutta ultraäänitutkimuksen yleiset hyödyt tulee huomioida menetelmien valinnassa ja raskauden aikaista seurantaa suunniteltaessa.

Seulontakustannusten mallintamiseen liittyvät epävarmuustekijät

Vaikeiden rakennepoikkeavuuksien ilmaantuvuudeksi arvioimme 1 %, luku voi olla suurempikin riippuen käytetystä määritelmästä. Seulonnan herkkyys on vaihdellut eri tutkimuksissa (13,5–85,3 %) (7). Mallintamisessa käytimme 50 %:n herkkyyttä, mutta seulonnan herkkyys voi alueellisesti olla parempikin, mikäli seulonnat keskitetään kokeneiden erikoislääkäreiden yksiköihin (27). Mallissamme seulonnan toteuttavat koulutetut kättilöt tai röntgenhoitajat. Tällä hetkellä Suomessa ei ole olemassa yhtenevää koulutusjärjestelmää tai ultraäänilaitteen laatuvaatimusta niskaturvotuksen eikä rakennepoikkeavuuksien seulontaan.

Erilaisten ultraäänitutkimuksessa näkyvien rakennepoikkeavuuksien kokonaismäärä on todennäköisesti suurempi kuin oletetut 0,5 % kaikista seulontaan osallistuvista raskauksista. Rajaa vaikean ja ei-vaikean rakennepoikkeavuuden välille ei voida tarkkaan asettaa. Kustannuslaskelmassa ei ole arvioitu, millaisia jatkotutkimuksia ja neuvontaa nämä mahdolliset muut löydökset aiheuttavat.

Kustannusarvioon valitsimme kaikille kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmille yli 75 %:n herkkyys. Kunkin menetelmän sensitiivisyys asetettiin niin, että vääriä positiivisia olisi eri vaihtoehdoissa noin 1 %, 3 % tai 6 %. Toisenlaisiakin ratkaisuja olisi voitu tehdä. Mikäli seulonnan sensitiivisyyttä halutaan muuttaa, tulee vastaavasti huomioida sen vaikutus seulonnan spesifisyyteen ja kustannuksiin. Kustannusarvion ensisijainen tavoite on selkeyttää eri seulontamenetelmien vaatimuksia seulontaorganisaatiolta, niiden vaikutuksia yksilötasolla sekä kustannusten muodostumisen periaatteita. Kustannusarviota ei tule käyttää eri seulontamenetelmien väliseen vertailuun. Kustannusarvion tavoitteena ei ole rajata Suomessa mahdollisesti käyttöön otettavia seulontamenetelmiä. Seulontamenetelmät, joihin liittyy ensimmäisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimus, tuovat merkittäviä lisähyötyjä, joiden huomioiminen mallintamisessa ei ollut mahdollista.

Trisomiaraskauksien spontaani keskeytyminen raskauden eri vaiheissa on huomioitu eri seulontamalleissa. Kaikilla kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmillä löytyykin enemmän trisomiaraskauksia kuin jos raskaudet etenisivät luonnollisesti. Kromosomipoikkeavuuksien seulonta on kohdennettu trisomioiden 21, 18 ja 13 tunnistamiseen. Jatkotutkimuksissa voi kuitenkin tulla esiin muitakin kromosomipoikkeavuuksia sekä vaikeasti tulkittavia löydöksiä. Näistä löydöksistä voi aiheutua runsaasti jatkotutkimuksia ja neuvonnan tarvetta, joita ei ole huomioitu kustannuslaskelmassa. Toisaalta ensimmäisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimus tuo useita lisähyötyjä, joita emme ole huomioineet seulontakustannuksissa.

SURUSS-raportin tulokset (1) perustuvat 21-trisomia -seulontaan, mutta olemme laskelmissamme huomioineet myös trisomioiden 13 ja 18 löytymisen seulontojen avulla (joko seerumiseulonnassa tai niskaturvotusseulonnassa).

Kustannusten arvioinnissa päädyimme yksinkertaiseen ratkaisuun, että trisomiat 13 ja 18 löytyvät seerumiseulonnan tai yhdistetyn (seerumiseulonta ja niskaturvotus) seulonnan avulla ”lisälöydöksenä”, joskin todellisuudessa osa löytyisi myöhemmin rakennepoikkeavuuksien ultraääniseulonnassa. Tämän vuoksi kustannusvaikuttavuusmalleissamme käytetty suhdeluku tunnistettujen trisomiaraskauksien ja kajoavien toimenpiteiden välillä on parempi kuin SU-RUSS-raportissa (1) esitetään. Koska kaikissa malleissa 13- ja 18-trisomioita löytyisi samalla herkkyydellä kuin 21-trisomia, ei tämän ratkaisun arvioitu suosivan mitään mallia. On kuitenkin mahdollista, että seulonnan herkkyys 13- ja 18-trisomoiden osalta ei ole sama kuin 21-trisomiassa, jolloin mallimme voi tuottaa todellista paremman tai huonomman tuloksen. Mallien kustannusten arviointiin tällä ei kuitenkaan ole merkittävää vaikutusta.

Seulontamenetelmien kustannuksiin vaikuttavat epävarmuustekijät

Raportissa on kuvattu valittujen esimerkkien avulla erilaisten seulontamenetelmien käyttöönotosta aiheutuvia kustannuksia. Menetelmiä on vertailtu toisiinsa paitsi keskikustannusten myös yhden poikkeavuuden tunnistamisesta aiheutuvien kustannusten osalta. Seulonnoissa löytyy hyvin erilaisia sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksia, joiden aiheuttama vaikutus syntyneen lapsen elämän laatuun ja pituuteen, perheen käytettävissä oleviin voimavaroihin ja hyvinvointiin sekä terveydenhuollolta että yhteiskunnalta tarvittaviin palveluihin on todellisuudessa hyvin erilainen. Tässä raportissa ei ole tehty seulonnan kustannus-hyötyanalyysia eikä kustannusarviota tule käyttää tähän tarkoitukseen. Kustannuslaskennassa on selvitetty seulontakustannuksia vain siihen asti, kunnes rakenne- tai kromosomipoikkeavuus on löydetty. Kokonaiskustannuksiin vaikuttavat myös ne toimenpiteet, joita tämän löydöksen perusteella päädytään tekemään. Esimerkkimme seulontamenetelmän valinnan kuntatason vaikutuksista (kappale 12) ei tämän vuoksi sisällä kustannusarviota.

Raporttia tehtäessä arvioitiin myös tilanne, jossa yhteiskunta tai yksityinen sektori eivät tarjoa kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulontaa (0-malli). Tästä vaihtoehdosta aiheutuu myös kustannuksia, jotka arvioitiin mallintamalla asiantuntijoiden varsin varovaisten arvioiden mukaisesti (mm. yliaikaisina pidetyt raskaudet, äitiyspoliklinikoiden konsultaatiokäynnit, päivystysaikaiset tutkimukset). Seulontojen lopullisissa kustannuksissa tuleekin huomioida vain seulonnasta aiheutuvat lisäkustannukset. Jos yhteiskunnan tarjoamat seulonnat loppuisivat, tulisi yksityinen sektori todennäköisesti lisäämään seulontojen tarjontaa. Tästä aiheutuvat kustannukset ja haitat ovat vaikeasti arvioitavissa ja todennäköisesti tulisivat ainakin osittain yhteiskunnan kustannettavaksi.

Kustannuksissa voi olla huomattavia alueellisia eroja, jotka johtuvat erilaisista käytännön ratkaisuista seulontojen keskittämisen toteuttamiseksi. Seulontaa on tässä raportissa arvioitu vain välittömien kustannusten näkökulmasta. Kustannusarviossa ei ole huomioitu matkakustannuksia ja työpaikalta poissaolosta

aiheutuvia kustannuksia; erityisesti syrjäseudulla nämä voivat olla huomattavat ja voivat olla seulontamenetelmän valintaan vaikuttavia tekijöitä. Ensimmäisen raskauskolmanneksen ultraääniseulontaan sisältyvien lisähyötyjen kustannusvaikuttavuutta ei liioin pystytty mallintamisessa huomioimaan, kun vaikutusten todellisesta suuruudesta ei ole käytettävissä luotettavaa tietoa.

Raportissa käytetyt yksikkökustannustiedot perustuvat eri sairaanhoitopiirien ilmoittamiin hintoihin, mikäli sellaisia oli saatavissa. Laboratoriokustannusten osalta jouduimme PAPP-A sekä inhibiini-A ja estrioli -näytteiden osalta arvioimaan kustannuksia. Ultraäänitutkimusten osalta esiintyi eri sairaanhoitopiirien välillä suurta vaihtelua ilmoitetuissa hinnoissa. Päädyimme tätä tutkimusta varten käyttämään ultraäänitutkimusten osalta Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin hintoja. Nämä epävarmuustekijät on pyritty huomioimaan suorittamalla herkkyysanalyysi kokonaiskustannusten suhteen. Istukka- ja lapsivesinäytteen oton kustannukset on tässä raportissa määritelty samansuuruisiksi. SURUSS-raportissa (1) istukkanäytteen otto on ilmoitettu 50 punttaa (noin 75 euroa) kalliimmaksi kuin lapsivesinäytteen otto, mikä suurelta osin selittää SURUSS-raportin taloudellisessa arviossa saadut erot eri seulontamenetelmien välillä. Onkin huomattava, että yksittäisessä kustannuserässä tapahtuva muutos voi merkittävästi vaikuttaa lopputulokseen, mikäli kyseinen kustannus koskee joko suurta joukkoa seulontaan osallistuvista tai muutos on suuri.

Teimme myös herkkyysanalyysin osallistumisprosentin vaikutuksesta seulonnan kustannuksiin. Tuloksemme viittaavat siihen, että mikäli seulontaan osallistuminen laskee 50 prosenttiin, nousevat kustannukset osallistujaa kohden liki kaksinkertaisiksi. Neuvonnalla on suuri merkitys osallistumisprosenttiin. Walesissa tehty tutkimus osoitti, että neuvonnan tehostaminen laski osallistumisprosentin 95:stä 75 prosenttiin (110). Yhdenmukainen, itsenäisen päätöksenteon mahdollistava neuvonta voi myös Suomen oloissa olla merkittävä osallistumisprosenttiin vaikuttava tekijä.

Kokonaiskustannuksia arvioitaessa on huomioitava myös väärän positiivisen seulontalöydöksen aiheuttama haitta. Positiivinen seulontatulokset aiheuttaa aina huolta, jonka arvoa ei voida mitata rahassa. Voidaan kuitenkin olettaa, että väärän positiivisen löydöksen aiheuttama haitta ei yleensä ole pysyvä ja on hoidettavissa asianmukaisella neuvonnalla. Positiivinen seulontalöydös kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa on varmistettava istukka- tai lapsivesinäytteen otolla, mikäli perhe haluaa varmuuden sikiön kromosomeista. Tähän toimenpiteeseen liittyy pieni mutta todellinen keskenmenon riski; menetetyn lapsen hintaa ei voida rahassa arvioida. Rakennepoikkeavuuksien seulonnassa epäselvän tai ei-vaikeaksi tulkitun poikkeavuuden merkitys perheelle varmistuu vasta lapsen syntymän jälkeen eikä raportissa ole huomioitu näiden tilojen seurannasta aiheutuvia kustannuksia.

Seulontamenetelmän valinnassa huomioitavat lisätekijät

Kromosomipoikkeavuuksien seulontamenetelmän valinta ei voi perustua vain kustannuksiin ja menetelmän ominaisuuksiin; myös seulontaan osallistuvat perheet tulee huomioida. Perheille merkityksellisiä kysymyksiä ovat menetelmän sensitiivisyyden ja spesifisyyden lisäksi seulontamenetelmän helppous, turvallisuus ja diagnoosin varmistumisen ajankohta. Diagnostiset jatkotutkimukset (sikiön kromosomitutkimus) valmistuvat seulontamenetelmästä riippuen 13. raskausviikosta 19.–20. raskausviikkoon. Vaikka merkittävä osa 21-trisomia -raskauksista keskeytyy luonnollisesti tai johtaa kuolleen lapsen syntymään (54, 55, 101), ei raskauden aikana ole mahdollista arvioida, mikä näistä raskauksista päättyisi keskenmenoon tai kuolleen lapsen syntymään. Onkin kysyttävä, mikä äidille on ensiarvoisen tärkeää. Mahdollisimman varhainen raskauden keskeyttämisen mahdollisuus vai tieto 21-trisomia -raskauksesta ja sen keskeyttämisen mahdollisuudesta mahdollisimman myöhään, kun suuri osa niistä on jo spontaanisti keskeytynyt? On myös huomioitava, että osa seulontaan osallistuvista äideistä päätyy raskauden jatkamiseen, vaikka sikiöllä todetaan kromosomipoikkeavuus. Koska kiinnittyminen sikiöön vahvistuu raskauden edetessä, on myös esitetty, että varhaisempi seulonta ja poikkeavuuden toteaminen voisi helpottaa vanhempien päätöksentekoa (111). Toisaalta ultraäänitutkimus, joka sisältyy varhaisimpaan seulontamenetelmään, saattaa myös vahvistaa kiinnittymistä sikiöön (87).

Turvallisin ja herkin mutta myös monimutkaisin seulontamenetelmä edellyttää osallistumista kolmeen erilliseen seulontakäyntiin: ensimmäisen raskauskolmanneksen verinäytteeseen ja niskaturvotusmittaukseen sekä toisen raskauskolmanneksen verinäytteeseen. Seulontamenetelmä edellyttää hyvin tietoisista päätöksentekoa osallistumisesta - seulonta ei voi olla osa neuvolan rutiinitoimintaa. Vaikka seulonnan ensimmäiseen vaiheeseen (PAPP-A) osallistuminen edellyttää nopeaa päätöksentekoa, voi äiti halutessaan kieltäytyä seuraavista seulontavaiheista. Seulontaposiitivisuus saadaan tietää toisen raskauskolmanneksen aikana, jolloin osa sikiön poikkeavuudesta johtuneista keskenmenoista on jo tapahtunut. Tämä seulontamenetelmä edellyttää, että turvallisuus asetetaan varhaista tietämystä tärkeämmäksi, sekä myös erittäin hyvää neuvontaa, jotta raskaana olevat naiset ymmärtävät seulontatuloksen edellyttävän kolmen erillisen seulontanäytteen ottoa. Koska menetelmä sisältää ensimmäisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimuksen, saadaan tällä tutkimuksella tietoa myös raskauden kestosta ja sikiöiden määrästä.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulan ja niskaturvotusmittauksen yhdistelmä mahdollistaa kaikkein varhaisimman diagnoosin. Seulontatutkimukset voidaan tehdä joko erillisillä käynneillä tai saman käynnin aikana, mutta niskaturvotuksen mittaaminen edellyttää käyntiä ultraääniseulontaan keskittyneessä yksikössä. Mikäli niskaturvotusmittaus tehdään verinäytteen oton jälkeen niin, että seulontayksikkö saa välittömästi tietoonsa riskilaskentaohjelman tuloksen, voivat vanhemmat saada saman käynnin yhteydessä neuvonnan positiivisen seulontalöydöksen merkityksestä. Jotkut seulontayksiköt

voivat jopa järjestää istukkanäytteen oton saman ultraääniseulontakäynnin yhteyteen. Tämä edellyttää, että vanhemmat ovat etukäteen harkinneet päättöstään ja pystyvät tekemään lopullisen päätöksen nopeasti ilman varsinaista harkinta-aikaa. Koska ultraäänitutkimus koetaan positiiviseksi sikiön ”katselemiseksi”, ei seulontaan osallistuja ole välttämättä varautunut kuulemaan positiivista seulontavastausta – tai samalla käynnillä tehtävään istukkanäytteen ottoon. Tämä seulontamenetelmä soveltuu parhaiten tilanteeseen, jossa mahdollisimman varhainen diagnoosi on ensiarvoinen. Koska menetelmä sisältää ensimmäisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimuksen, saadaan tällä tutkimuksella tietoa myös raskauden kestosta ja sikiöiden määrästä.

Yksinkertaisin seulontamenetelmä olisi sellainen, joka perustuu yhteen tutkimuskertaan. Tällainen menetelmä on toisen raskauskolmanneksen seerumiseula, joka voidaan ottaa neuvolakäynnin yhteydessä. Ennen näyttöönottoa vanhemmilla on riittävästi aikaa miettiä, haluavatko he osallistua kromosomipoikkeavuuksien seulontaan ja miten he suhtautuvat positiiviseen seulontanäytteeseen. Osa trisomian aiheuttamista keskenmenoista on ennättänyt tapahtua ennen verinäytteen ottoa. Seerumiseulan tulokset edellyttävät tarkkaa raskauden keston määrittystä ja tämän vuoksi seerumiseulonnassa osa naisista saa virheellisesti positiivisen seulontatuloksen, jos alkuraskaudessa ei ole tehty raskauden keston määrittävää ultraäänitutkimusta. Myös tämä osa raskaana olevista naisista huolestuu, ja huoli poistuu vasta uuden seulontatuloksen valmistuttua. Jatkotutkimuksista aiheutuu korkeintaan yhtä paljon keskenmenoja kuin ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulan ja niskaturvotusseulan yhdistelmässä (kun valitaan sama sensitiivisyystaso). Menetelmä on paras tilanteissa, joissa ensimmäinen neuvolakäynti on vasta 11. raskausviikon jälkeen tai laatuvaatimukset täyttävän niskaturvotusmittauksen järjestäminen on vaikeaa esimerkiksi pitkien etäisyyksien vuoksi.

Seulontaan liittyvät eettiset näkökulmat

Kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulontaan liittyy useita eettisiä erityispiirteitä, joita on pohdittu raportin kappaleissa 4, 6 ja 7. Yhteenveto tärkeimmistä erityispiirteistä esitetään taulukossa 16. Seulottavat taudit voivat aiheuttaa vaikeita elinvaurioita, kehitysvammaisuuden tai kuoleman. Seulontamenetelmät ovat moniportaisia ja kromosomipoikkeavuuksien jatkotutkimuksiin liittyy keskenmenon riski. On epärealistista ajatella, että kaikki raskaana olevat ymmärtävät seulontaprosessin eri vaiheet ja osaavat varautua erilaisiin yllättäviin vastauksiin.

Taulukko 16. Sikiön poikkeavuuksien seulontaan liittyvät tärkeimmät eettiset erityispiirteet

Seulonnan hyötyjä	Hyötyjä, kun seulontaa ei tarjota
<p>Vanhempien lisääntymisautonomian paraneminen tilanteessa, jossa pelko sikiön poikkeavuudesta ohjaisi lapsettomuuden valintaan.</p> <p>Sikiön poikkeavuuden tutkiminen (etiologian selvittäminen) varmistetaan, mikä parantaa perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuuksia.</p> <p>Vanhemmilla on mahdollisuus keskeyttää raskaus tai valmistautua poikkeavan lapsen syntymään.</p> <p>Mahdollistaa poikkeavan sikiön kohdalla raskauden, synnytyksen ja vastasyntyneen hoidon sekä hoitopaikan paremman suunnittelun.</p> <p>Perinataalisen sairastavuuden ja kuolleisuuden väheneminen</p>	<p>Vähemmän huolestuneisuutta (ei vääriä positiivia tai negatiivisia seulontatuloksia).</p> <p>Poikkeavan lapsen syntymä ei johdu seulontamenetelmän ”heikkoudesta”, mikä voi helpottaa tilanteen hyväksymistä.</p> <p>Merkittävä osa trisomiaraskauksista keskeytyy ilman, että vanhemmat ovat tietoisia sikiön poikkeavuudesta ja joutuisivat pohtimaan suhtautumistaan raskauden keskeyttämiseen tai sen jatkamiseen.</p> <p>Ei tarpeettomia keskenmenoja, jotka aiheutuvat seulontatilanteesta jatkotutkimusten vuoksi.</p> <p>Mahdollisesti sallivampi asenne poikkeavuuksia kohtaan.</p>
Seulonnan haittoja	Haittoja, kun seulontaa ei tarjota
<p>Rajanveto vaikeaan poikkeavuuteen hankalaa mikä voi johtaa poikkeavuuksien korostamiseen ja vaikeisiin päätöksentekotilanteisiin.</p> <p>Istukka- ja lapsivesinäytteenottoon liittyvä keskenmenoriski, kun halutaan tutkia sikiön kromosomit.</p> <p>Väärin positiivisten aiheuttama turha huolestuminen.</p> <p>Turha huolestuminen, jos löydöksellä ei ole merkitystä raskauden/syntyvän lapsen ennusteelle.</p> <p>Huolestuminen, jos löydöksen merkitystä syntävän lapsen elämän laatuun on vaikea tietää.</p> <p>Vanhemmat joutuvat arvioimaan suhtautumistaan poikkeavaan sikiöön ja lapseen sekä miettimään suhtautumistaan raskauden keskeyttämiseen.</p> <p>Väärän negatiivisen tuloksen aiheuttama katkeaminen.</p> <p>Harha, että seulontaan osallistuminen takaa terveen lapsen syntymän.</p>	<p>Varhaisessa raskauden keskeytymisessä sikiön poikkeavuuden etiologia voi jäädä epäselväksi, jos sikiön jatkotutkimuksia ei ole mahdollista järjestää.</p> <p>Poikkeavan lapsen syntymä on yllätys, mikä voi heikentää lapsen ennustetta (synnytystapaa ja -paikkaa ei ole optimaalisesti suunniteltu).</p> <p>Poikkeavan lapsen syntyminen on vanhemmille aina yllätys.</p> <p>Perinataalisen sairastavuuden ja kuolleisuuden lisääntyminen.</p> <p>Yksityisesti teetettävien tutkimusten määrä voi lisääntyä, mikä voi lisätä eriarvoisuutta ja heikentää seulontojen laatua.</p>

Rajaa vaikean ja muun rakennepoikkeavuuden välille on vaikea asettaa, lieväkin poikkeavuus voi olla joillekin vanhemmille vaikea hyväksyä. Poikkeavuuden vaikeusasteen kokeminen on yksilöllistä; yhden perheen vaikeana pitämä rakennepoikkeavuus voi toisen mielestä olla hyväksyttävä. Suomen raskauden keskeyttämistä koskevassa lainsäädännössä ei ole tarkasti määriteltä, mitkä poikkeavuudet ovat vaikeita. Ultraääniseulontaa ei myöskään voida rajata siten, että tutkija näkisi vain sovitut vaikeat poikkeavuudet. Miten kertoa vanhemmille rakennepoikkeavuuksista, joiden tutkija ei usko merkittävästi vaikuttavan syntyvän lapsen elämän laatuun - tai joiden merkitystä ei varmuudella tiedetä? Mitä jos lievä rakennepoikkeavuus olikin viite vaikeasta sairaudesta, joka käy ilmi vasta lapsen syntymän jälkeen? On epärealistista ajatella, että sikiöön kohdistuvat jatkotutkimukset olisivat yksiselitteisiä ja varmistaisivat sikiön joko vaikeasti poikkeavaksi tai terveeksi.

Asiallinen ja vanhempien tietotason huomioiva neuvonta on tärkeää, jotta vanhemmat voivat seulonnan eri vaiheissa itsenäisesti päättää osallistumisestaan seulontaan ja jatkotutkimuksiin sekä valita itselleen parhaimman jatkotoimenpiteen, mikäli sikiön poikkeavuus varmistuu. Joissakin tiloissa sikiön ennusteen voi antaa yksiselitteisesti, mutta useimmissa ei. Epävarmuuden sietäminen ja oman päätöksen kanssa eläminen ovat elämänkestoisia prosesseja, jotka niin terveydenhuollon päättäjien kuin seulontaorganisaation jäsenten on tärkeää tunnistaa. Väestön osallistuminen seulontojen tavoitteiden määrittämiseen on tärkeää, jotta tunnistettaisiin, mihin terveydenhuollon voimavarat tulee käyttää ja jotta terveydenhuollon päättäjät eivät tekisi kansalaisten puolesta heidän henkilökohtaista elämäänsä koskevia arvovalintoja.

YHTEENVETO JA TOIMINTAVAIHTOEHDOT

Muutamalla prosentilla vastasyntyneistä on jokin kromosomi- tai rakennepoikkeavuus. Eräät poikkeavuudet aiheuttavat aina vastasyntyneen kuoleman, toiset vaativat hoitoa heti syntymän jälkeen. Joidenkin poikkeavuuksien hoito voidaan nykyään aloittaa jo sikiökaudella, joten niiden tunnistus raskausaikana voi olla sikiölle hyödyksi. Tieto vaikeasta poikkeavuudesta ennen 24. raskausviikkoa antaa vanhemmille myös mahdollisuuden päättää raskauden keskeyttämisestä. Raskaudet, joissa sikiöllä on vaikea poikkeavuus, keskeytyvät myös itsestään tavallista useammin.

Rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksia voidaan seuloa sikiön kaikukuvauksella, etsimällä muutoksia äidin veren merkkiaineiden pitoisuuksissa tai näiden yhdistelmin. Kaikututkimus antaa myös muuta tietoa, joka on tarpeen raskauden ja synnytyksen suunnittelussa: luotettava arvio raskauden kestosta, sikiöiden elossaolo ja lukumäärä sekä arvio istukan sijainnista. Mikään seulontayhdistelmä ei tunnista kaikkia poikkeavuuksia, ja seulonta voi johtaa epäilyyn poikkeavuudesta, vaikka sikiö on terve. Epäilyn perusteella tarjotaan mahdollisuutta sikiön kromosomitutkimukseen istukka- tai lapsivesinäytteestä; näihin toimenpiteisiin liittyy keskenmenon riski.

Sikiön poikkeavuuksien seulonta on lasta odottaville perheille vapaaehtoista ja maksutonta. Sen luonne poikkeaa muista äitiysajan seulonnoista, sillä löytyviä poikkeavuuksia ei aina voida lainkaan hoitaa. Päätös seulontaan osallistumisesta tuleekin tehdä tietoisesti; sikiön poikkeavuuksien seulonta ei saa olla osa ”neuvolan rutiinitoimintaa”. Perheille aiheuttavat ahdistusta sekä seulalla oikein tunnistetut poikkeavuudet että virheelliset seulontatulokset (vääräksi osoittautuva epäily poikkeavuudesta tai poikkeavuuden tunnistamatta jääminen). Seulonta medikalisoi normaalia raskautta, josta uskaltaen ehkä iloita vasta, kun seulontatulokset ei anna aiheita huoleen.

Perheille tulee antaa asianmukainen suullinen ja kirjallinen tieto sikiön poikkeavuuksien seulonnan tavoitteista, riskeistä ja niistä päätöksistä, joita seulontatulokset voivat edellyttää. Vanhempien päätöstä tulee kunnioittaa ja perhettä tulee tukea ja neuvoa tarpeen mukaan. Jos perhe ei riittävän tiedon saatuaan halua osallistua seulontaan, ei heitä tule siihen painostaa. Neuvonnan tulee olla yhdenmukaista seulonnan eri portaissa ja perheen tulee halutessaan saada riittävästi puolueetonta lisätietoa erityisesti, kun poikkeavuutta epäillään.

Jos sikiön poikkeavuus varmistuu jatkotutkimuksissa, tulee vanhempien saada kylliksi tietoa sikiön ennusteesta tietoista ja itsenäistä päätöstä varten. Kun perhe päättää jatkaa raskautta, järjestetään synnytys ja vastasyntyneen hoito sikiön ennusteen kannalta parhaalla mahdollisella tavalla. Kun perhe päätyy raskauden keskeytykseen sikiön poikkeavuuden takia, on perhettä tuettava heidän päätöksessään. Keskeytyksen jälkeen on annettava tietoa asianmukai-

sesti tutkitusta poikkeavuudesta sekä tarvittaessa perinnöllisyysneuvontaa. Kun perheeseen syntyy lapsi, jolla havaitaan kromosomi- tai rakennepoikkeavuus, tulee perheelle tarjota kaikki tarvittava hoito ja tuki.

Seulonnat toteutetaan eri kunnissa eri tavoin ja käytännöt vaihtelevat jopa saman sairaanhoitopiirin sisällä. Seulonnan palveluketju kuitenkin kattaa koko sairaanhoitopiirin ja edellyttää hyvää äitiyshuollon yhteistyötä perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon kesken. Mahdollisuus tunnistaa rakennepoikkeavuuksia kaikututkimuksella vaihtelee laitteiston, tutkijan koulutuksen ja kokemuksen, seulonta-ajankohdan ja epämuodostuman vaikeusasteen sekä tyypin mukaan. Yhtenäinen käytäntö olisi väestölle tasa-arvoinen; se mahdollistaisi parhaiten tutkimusten keskittymisen osaaviin käsiin ja parantaisi seulonnan laatua. Seulonnan menetelmien jatkuvaa kehitystä tulisi myös seurata siten, että muutostarpeista voitaisiin käydä keskustelu hyvissä ajoin.

Sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonnoista käytävässä terveyspoliittisessa keskustelussa on tarpeen käsitellä sikiön poikkeavuuksien seulonnan tavoitteita, menetelmiä ja laatua sekä yhteiskunnan ja yhteisesti rahoitetun julkisen terveydenhuollon että yksilön näkökulmasta ainakin seuraavien kysymysten osalta.

A. Kromosomipoikkeavuuksien seulonnan tavoitteet

- 1) Onko perusteltua seuloa poikkeavuutta, jota ei voida hoitaa ja joka useimmiten johtaa keskenmenoon tai vastasyntyneen kuolemaan (esim. trisomiat 13 ja 18)?
- 2) Onko perusteltua seuloa poikkeavuutta, jota ei voida hoitaa ja joka johtaa usein keskenmenoon tai vastasyntyneen kuolemaan ja joissa vaikeiden epämuodostumien riski on lisääntynyt, mutta jossa lapsi voi myös kasvaa hyväkuntoisena aikuisikään (esim. trisomia 21)?
- 3) Jos tällaisten poikkeavuuksien seulontaa pidetään tarpeellisena, miten suuri poikkeavuuden riskin tulee olla, jotta seulontaa ja sen lisätutkimuksia voidaan pitää perusteltuna suhteessa tutkimusten aiheuttamaan keskenmenon riskiin? Onko seulonta syytä toteuttaa vain iäkkäämmillä äideillä, joilla riski on suurempi kuin nuorilla? Jos on, mihin ikäraja tulisi asettaa?
- 4) Jos seulontaa ei pidetä tarpeellisena tai sitä tarjotaan julkisen terveydenhuollon piirissä vain rajoitettusti, miten suhtaudutaan sikiön kromosomipoikkeavuuksien seulontaan yksityissektorilla?

B. Rakennepoikkeavuuksien seulonnan tavoitteet

- 5) Onko perusteltua seuloa poikkeavuutta, jota ei voida hoitaa ja joka useimmiten johtaa keskenmenoon tai vastasyntyneen kuolemaan (esim. anenkefalia)?
- 6) Onko perusteltua seuloa poikkeavuutta, jonka aiheuttamaa primaarivauriota ei voida korjata ja joka voi johtaa vaikeudeltaan hyvin eriasteiseen haittaan, mikä voi vaihdella säännöllisestä avun tarpeesta itsenäiseen toimintakykyyn (esim. spina bifida)?
- 7) Onko perusteltua seuloa poikkeavuutta, jota hoitamalla voidaan merkit-

tävästi parantaa syntyvän lapsen ennustetta jo sikiölle annettavalla hoidolla tai valitsemalla paras mahdollinen synnytyspaikka ja -tapa (esim. sydämen valtasuonten vaihtuminen)?

8) Jos seulonnan tavoitteena on sekä raskauden keskeyttämisen mahdollisuus että parhaan hoito- ja synnytyspaikan valinta, mikä on paras ajankohta kaikututkimukselle?

9) Jos seulotaan vain hoidettavia rakennepoikkeavuuksia, mikä on paras ajankohta kaikututkimukselle?

10) Jos seulontaa ei pidetä tarpeellisena tai sitä tarjotaan julkisen terveydenhuollon piirissä vain rajoitetusti, miten suhtaudutaan rakennepoikkeavuuksien seulontaan yksityissektorilla?

C. Seulontamenetelmien valinta

11) Tulisiko käytössä olevien seulontamenetelmien määrää rajoittaa?

12) Onko nykykäytäntö, jossa terveyslautakunnat valitsevat itsenäisesti kunnan käyttämän seulontamallin, edelleen perusteltu?

13) Millaista sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä tulee käytettäviltä seulontamenetelmiltä edellyttää?

14) Minkä tahon tulisi Suomessa seurata alan kehitystä ja vastata menetelmien ja seulontamallien arvioinnista ja seurannasta?

D. Seulonnan laatu

15) Miten huolehditaan ultraääniseulontaa tekevien ammattilaisten koulutuksesta ja konsultaatiomahdollisuuksista? Kuka seuloo, kouluttaa ja konsultoi, miten usein annetaan täydennyskoulutusta?

16) Millaisia tutkimusmääriä seulojien voidaan vuosittain edellyttää tekevän Suomen etäisyydet huomioiden?

17) Miten varmistetaan riittävä ja yhdenmukainen tiedotus ja neuvonta kaikissa seulonnan vaiheissa?

Nykyinen, kunnittain vaihteleva käytäntö on epätasa-arvoinen. Tilannetta voidaan parantaa ainakin neljällä eri tavalla:

1) Sovitaan kansallisesti yhtenäinen seulontakäytäntö.

2) Sovitaan kansallisesti muutamia vaihtoehtoisia seulontakäytäntöjä, joista kukin sairaanhoitopiiri valitsee yhdessä perusterveydenhuollon kanssa alueelleen sopivimman.

3) Sovitaan kansallisesti muutamia vaihtoehtoisia seulontakäytäntöjä, joista kunnat valitsevat omalle alueelleen sopivimman.

4) Sovitaan kansallisesti muutamia vaihtoehtoisia seulontakäytäntöjä, joista perheet voivat valita omia tarpeitaan parhaiten vastaavan.

Oikeudenmukaisen, turvallisen ja yhteiskunnan resurssit huomioivan seulontalinjauksen tai -rajauksen tekemiseen ei ole yksiselitteistä lääketieteellistä tai eettistä ratkaisua. Seulontakäytännön valinnassa on otettava huomioon monia eri kriteerejä. Ei ole olemassa yhtä menetelmää, joka olisi kaikkien kriteerien kannalta paras ja samalla jokaisen seulonnassa mukana olevan näkökulmasta sopivin. Vastakkain joudutaan punnitsemaan seulonnan herk-

kyyttä, turvallisuutta ja kustannuksia, tulosten valmistumisen ajankohtaa ja vanhempien harkintaan käytettävissä olevan ajan pituutta. Toivomme, että sikiön poikkeavuuksien seulontojen tavoitteista ja toteuttamisesta käynnistyy hedelmällinen terveystieteellinen keskustelu.

LÄHTEET

1. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson A. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7(11):1-88.
2. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. The Helsinki Ultrasound Trial. *Lancet* 1990;336(8712):387-91.
3. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. Fetal anomalies in a controlled one-stage ultrasound screening trial. A report from the Helsinki Ultrasound Trial. *J Perinat Med* 1994;22(4):279-89.
4. Tautiluokitus ICD-10. Systemaattinen osa. Helsinki: Stakes; 1995.
5. National Screening Committee. Antenatal screening for Down's syndrome - policy and quality issues. http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/dssp_policy.pdf. 2003.
6. UK National Screening Committee. Antenatal screening - working standards. National Down's Syndrome Screening Programme for England. http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/working_standards.pdf. 2004.
7. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, ym. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technol Assess* 2000;4(16):1-193.
8. Ritchie K, Boynton J, Bradbury I, Foster L, Iqbal K, Kohli H, ym. Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2004. Report No 5.
9. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(33):1-109.
10. Terho A. Trisomiasculonnan laatukriteerit ja alueelliset erot Suomessa. Oulu: Oulun yliopisto; 2002.
11. Department of Health. Model of best practice. http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/model_bestpractice.pdf. London; 2003.
12. Ritvanen A. Synnynnäiset epämuodostumat. Kirjassa: Aula P, Kääriäinen H, Leisti J (toim.). *Perinnöllisyyslääketiede*. 2. painos. Helsinki: Duodecim; 2002: 160-74.
13. Simola KOJ. Kromosomisairaudet. Kirjassa: Aula P, Kääriäinen H, Leisti J (toim.). *Perinnöllisyyslääketiede*. 2. painos. Helsinki: Duodecim; 2002: 143-59.
14. Kaski M, Autti-Rämö I, Heiskanen K, Huovinen K, Hyvärinen L, Koivikko M, et al. Downin oireyhtymään liittyvien lääketieteellisten ongelmien hyvä hoito. *Duodecim* 2004;120(21): 2592-2608.
15. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestation age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995;10(6):356-67.
16. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13(3):167-70.
17. Ferguson-Smith MA, Yates JRW. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52 965 amniocentesis. *Prenat Diagn* 1984;4:5-44.

18. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
19. The Danish Council of ethics. Screening - a report. Copenhagen: The Danish Council of Ethics; 2000.
20. Viisainen K. Seulontatutkimukset ja yhteistyö äitiyshuollossa. Helsinki: Stakes; 1999.
21. Taipale P, Ämmälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101(2): 273-8.
22. Taipale P, Orden MR, Berg M, Manninen H, Alafuzoff I. Prenatal diagnosis of placenta accreta and percreta with ultrasonography, color Doppler, and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2004;104(3):537-40.
23. Levi S, Montenegro NA. Eurofetus: an evaluation of routine ultrasound screening for the detection of fetal defects: aims and method. *Ann N Y Acad Sci* 1998;847: 103-77.
24. Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn* 2002;22(4):285-95.
25. Grandjean H, Larroque D, Levi S. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. The Eurofetus Team. *Ann N Y Acad Sci* 1998;847:118-24.
26. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening in the Eurofetus database. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):446-54.
27. Tekay A. Henkilökohtainen tiedonanto. Oulun Yliopistollinen sairaala. In; 2005.
28. Duck FA. EFSUMB reviews of safety literature: Recent epidemiology papers: European Committee for Medical Ultrasound Safety (ECMUS). *Eur J Ultrasound* 2001;13(3):227-31.
29. Westin S, Bakketeig LS. Unnecessary use of ultrasound in pregnancy should be avoided. Probably safe, but new evidence suggests caution. *Scand J Prim Health Care* 2003;21(2): 65-7.
30. Sherer DM, Abulafia O, Anyaegbunam AM. Intra- and early postpartum ultrasonography: a review. Part I. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(2):107-16.
31. Sherer DM, Abulafia O, Anyaegbunam AM. Intra- and early postpartum ultrasonography: a review. Part II. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(3):181-90.
32. Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hilbert L, Nicolaides KH. The prevalence of non-viable pregnancy at 10-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(3):170-3.
33. Tunon K, Eik-Nes SH, Grottum P. Fetal outcome in pregnancies defined as post-term according to the last menstrual period estimate, but not according to the ultrasound estimate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14(1):12-6.
34. Tunon K, Eik-Nes SH, Grottum P. A comparison between ultrasound and a reliable last menstrual period as predictors of the day of delivery in 15 000 examinations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8(3):178-85.
35. Tunon K, Eik-Nes SH, Grottum P. The impact of fetal, maternal and external factors on prediction of the day of delivery by the use of ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(2): 99-103.
36. Hagenfeldt K, Alton Lundberg V, Axelsson O, Blennow M, Boj F, Bygdemann M, ym. Routine ultrasound examination during pregnancy. Stockholm: The Swedish Council on Technology in Health Care (SBU); 1998. Report No. 139.
37. Taipale P, Hiilesmaa V. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. *Obstet Gynecol* 2001;97(2):189-94.
38. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(4):557-76.

39. Ishii K, Chmait RH, Martinez JM, Nakata M, Quintero RA. Ultrasound assessment of venous blood before and after laser therapy: approach to understand the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(2):164–8.
40. Sherer DM. First trimester ultrasonography of multiple gestations: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(11):715-26.
41. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997;104(10):1203-7.
42. Huber A, Hecher K. How can we diagnose and manage twin-twin transfusion syndrome? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(4):543-56.
43. Taipale P, Hiilesmaa V, Ylöstalo P. Transvaginal ultrasonography at 18-23 weeks in predicting placenta previa at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(6):422-5.
44. Ryyänänen M, Seppälä M, Kuusela P, Rapola J, Aula P, Jokela V, ym. Antenatal screening for congenital nephrosis in Finland by maternal serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90(5):437-42.
45. Wald NJ, Cuckle HS, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodfroed FP. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of the U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet* 1977;1(8026):1323-32.
46. Norgaard-Pedersen B, Bagger P, Bang J, Fischer-Rasmussen W, Gad C, Hasch E, ym. Maternal-serum-alpha-fetoprotein screening for fetal malformations in 28 062 pregnancies. A four-year experience from a low-risk area. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64(6):511-4.
47. Heinonen S, Ryyänänen M, Kirkinen P, Hippeläinen M, Penttilä I, Syrjänen K, ym. Prenatal screening for congenital nephrosis in east Finland: results and impact on the birth prevalence of the disease. *Prenat Diagn* 1996;16(3):207-13.
48. Patrakka J, Martin P, Salonen R, Kestilä M, Ruotsalainen V, Männikkö M, ym. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet* 2002;359(9317):1575-77.
49. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984;1(8383):926-9.
50. Brambati B, Macintosh MC, Shrimanker K, Chard T, Grudzinskas JG. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), a first-trimester screening test for Down syndrome and other chromosomal anomalies. *Prenat Diagn* 1994;14(9):899-900.
51. Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Suzuki Y, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14(11):1043-7.
52. Watt HC, Wald NJ. Alternative methods of maternal weight adjustment in maternal serum screening for Down syndrome and neural tube defects. *Prenat Diagn* 1998;18(8):842-5.
53. Wald NJ, Densem JW, Cheng R, Collishaw S. Maternal serum free alpha- and free beta-human chorionic gonadotropin in pregnancies with insulin-dependent diabetes mellitus: implications for screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14(9):835-7.
54. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19(2):142-5.
55. Macintosh MC, Wald NJ, Chard T, Hansen J, Mikkelsen M, Therkelsen AJ, ym. Selective miscarriage of Down's syndrome fetuses in women aged 35 years and older. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(10):798-801.
56. Gray M. Clarification of the model of good practice. http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/combined_model.pdf. 2004.

57. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361(9360):835-6.
58. Wald NJ, Densem JW. Maternal serum alpha-human chorionic gonadotropin levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14(8):717-9.
59. Vandecruys H, Faiola S, Auer M, Sebire NJ, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(6):551-3.
60. D'Alton ME, DeCherney AH. Prenatal diagnosis. *NEJM* 1993;328(2):114-20.
61. Ämmälä P, Hiilesmaa V, Liukkonen S, Saisto T, Teramo K, von Koskull H. Randomized trial comparing first-trimester transcervical chorionic villus sampling and second-trimester amniocentesis. *Prenat Diagn* 1993;13(10):919-27.
62. Royal Society of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and chorionic villus sampling. <http://libraries.nelh.nhs.uk/screening/viewResource.asp?categoryID=1328&uri=http%3A//libraries.nelh.nhs.uk/common/resources/%3Fid%3D29801>. 2005.
63. Bernaschek G, Yildiz A, Kolankaya A, Stuempflen I, Deutinger J. Complications of cordocentesis in high-risk pregnancies: effects on fetal loss or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1995;15(11):995-1000.
64. Grimshaw GM, Szczepura A, Hulten M, MacDonald F, Nevin NC, Sutton F, ym. Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Health Technol Assess* 2003;7(10):1-152.
65. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI, ym. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. National Institute of Child Health and Development Fetal Cell Isolation Study. *Prenat Diagn* 2002;22(7):609-15.
66. Laigaard J, Christiansen M, Frohlich C, Pedersen BN, Ottesen B, Wewer UM. The level of ADAM12-S in maternal serum is an early first-trimester marker of fetal trisomy 18. *Prenat Diagn* 2005;25(1):45-6.
67. Laigaard J, Sorensen T, Frohlich C, Pedersen BN, Christiansen M, Schiott K, ym. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1086-91.
68. Poon LL, Leung TN, Lau TK, Lo YM. Prenatal detection of fetal Down's syndrome from maternal plasma. *Lancet* 2000;356(9244):1819-20.
69. Zhong XY, Burk MR, Troeger C, Jackson LR, Holzgreve W, Hahn S. Fetal DNA in maternal plasma is elevated in pregnancies with aneuploid fetuses. *Prenat Diagn* 2000;20(10):795-8.
70. Larrabee PB, Johnson KL, Pestova E, Lucas M, Wilber K, LeShane ES, ym. Microarray analysis of cell-free fetal DNA in amniotic fluid: a prenatal molecular karyotype. *Am J Hum Genet* 2004;75(3):485-91.
71. Salonen R, Turpeinen U, Kurki L, Lappalainen M, Ämmälä P, Hiilesmaa V, ym. Maternal serum screening for Down's syndrome on population basis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(9):817-21.
72. Salonen R, Turpeinen U, Kurki L, Lappalainen M, Ämmälä P, Hiilesmaa V, ym. Alkuraskauden seerumiseulonta Helsingissä: tulokset ja äitien mielipiteet. *Duodecim* 1997;113(24):2548-55.
73. Leivo T, Tuominen R, Saari-Kemppainen A, Ylostalo P, Karjalainen O, Heinonen OP. Cost-effectiveness of one-stage ultrasound screening in pregnancy: a report from the Helsinki

- ultrasound trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(5):309-14.
74. Salonen R, Kurki L, Lappalainen M. Experiences of mothers participating in maternal serum screening for Down's syndrome. *Eur J Hum Genet* 1996;4(2):113-9.
 75. Santalahti P, Latikka AM, Ryyänen M, Hemminki E. Women's experiences of prenatal serum screening. *Birth* 1996;23(2):101-7.
 76. Santalahti P, Hemminki E, Aro AR, Helenius H, Ryyänen M. Participation in prenatal screening tests and intentions concerning selective termination in Finnish maternity care. *Fetal Diagn Ther* 1999;14(2):71-9.
 77. Mustajoki P, Kaila M. Miten kerron sairauksien riskeistä potilaalle? *Duodecim* 2004;120:2465-67.
 78. Salonen R. Milloin gynekologin potilas tarvitsee perinnöllisyyslääkärinä? *Suomen Lääkärilehti* 2005;20:2197-200.
 79. Laki potilaan asemasta ja oikeuksista. 1992/785.
 80. Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta. 1999/488.
 81. Kallinen J. Towards genetic counselling in antenatal care (väitöskirja). Kuopio: Kuopion Yliopisto; 2002.
 82. Jallinoja P. Genetics, negotiated ethics and the ambiguities of moral choices (väitöskirja). Helsinki: Helsingin Yliopisto; 2002.
 83. Hietala M, Grön K, Syvänen A-C, Peltonen L, Aula P. Prospects of carrier screening of aspartylglucosaminuria in Finland. *Am J Obstet Gynecol* 1993;154:1173-780.
 84. Hietala M. Prospects for genetic screening in Finland (väitöskirja). Turku: Turun Yliopisto; 1998.
 85. Santalahti P, Aro AR, Hemminki E, Helenius H, Ryyänen M. On what grounds do women participate in prenatal screening? *Prenat Diagn* 1998;18(2):153-65.
 86. Santalahti P, Hemminki E, Latikka AM, Ryyänen M. Women's decision-making in prenatal screening. *Soc Sci Med* 1998;46(8):1067-76.
 87. Petreshky RP. Fetal images: the power of visual culture in the politics of reproduction. *Feminist Studies* 1987;13:263-92.
 88. Norgaard-Pedersen B. Henkilökohtainen tiedonanto. 2004.
 89. Autti-Rämö I, Laajalahti L, Koskinen H, Sintonen H, Mäkelä M. Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonta. Helsinki: FinOHTAn raportti 22/2004.
 90. Tilastokeskus. Palkat ja työvoimakustannukset. StatFin-tilastopalvelu 2004.
 91. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. Hinnasto 2004.
 92. Vierjoki T. Henkilökohtainen tiedonanto. PerkinElmer Wallac. 2004.
 93. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. Materiaalikeskus. 2004.
 94. Oulun yliopistollinen sairaala. Laboratorio. Henkilökohtainen tiedonanto. 2004.
 95. Härmäläinen E. Henkilökohtainen tiedonanto. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. 2005.
 96. Suomen Posti. 2004.
 97. Sonera. 2004.
 98. Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri. Palveluhinnasto 2004.
 99. Goldhaber MK, Fireman BH. The fetal life table revisited: spontaneous abortion rates in three Kaiser Permanente cohorts. *Epidemiology* 1991;2(1):33-9.
 100. Goldberg JD. Routine screening for fetal anomalies: expectations. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(1):35-50.
 101. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 2002;9(1):2-6.

102. Jaarinen S, Niiranen J. Laboratorion analyysitekniikka. Helsinki: Oy Edita Ab.; 1996.
103. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):45-67.
104. Gray M, Ward P. National Down's Syndrome Screening Programme for England. A handbook for staff. http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/Handbook_final.pdf; 2004.
105. Sherer DM. First trimester ultrasonography of multiple gestatins: A review. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(11):715-26.
106. Heikkilä A, Ryyänen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Results and views of women in population-wide pregnancy screening for trisomy 21 in east Finland. *Fetal Diagn Ther* 1997;12(2): 93-6.
107. Gotzmann L, Schonholzer L, Kolble N, Klaghofer R, Scheuer E, Zimmermann R, ym. Suspected fetal malformation in ultrasound examination: effects on the psychological well-being of pregnant women. *Ultraschall Med* 2002;23(1):33-40.
108. Salvesen KA, Oyen L, Schmidt N, Malt UF, Eik-Nes SH. Comparison of long-term psychological responses of women after pregnancy termination due to fetal anomalies and after perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(2):80-5.
109. Korenkamp MJ, Christiaens GC, van Den Bout J, Mulder EJ, Hunfeldt JA, Bilardo CM, ym. Long-term psychosocial consequences of pregnancy termination for fetal abnormality: a cross-sectional study. *Prenat Diagn* 2005;25(3):253-60.
110. Al-Jader L. The achievements of antenatal screening programme for congenital abnormalities and lessons learned for clinical governance. *J Med Genet* 1999;36 (Suppl. 1):S70.
111. Caccia N, Johnson JM, Robinson GE, Barna T. Impact of prenatal testing on maternal-fetal bonding: chorionic villus sampling versus amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(4 Pt 1):1122-5.

LIITE 1. EPÄMUODOSTUMIEN JA KROMOSOMIPOIKKEAVUUKSIEN KUVAUKSET

Alla olevissa kuvauksissa käytetty ilmaisu ”voidaan todeta raskauden aikana” tarkoittaa, että poikkeama on useissa tapauksissa mahdollista tunnistaa, mutta se voi jäädä myös tunnistamatta ennen syntymää. Epämuodostuman toteaminen kaikututkimuksella onnistuu tavallisimmin jo toisen raskauskolmanneksen aikana, sydänviat tavallisesti 20. raskausviikolta alkaen, ellei tekstissä erikseen mainita muuta.

Keskushermoston epämuodostumat

ANENKEFALIA eli aivottomuus on synnynnäinen epämuodostuma, jossa kallon luut, niitä peittävä iho ja aivokudos puuttuvat kokonaan tai suurelta osin. Anenkefalia on seurausta hyvin varhaisen sikiönkehityksen häiriöstä (hermostoputken sulkeutumishäiriö). Siinä hermostoputken etuaukko on 25–26 vuorokauden iässä jäänyt sulkeutumatta, minkä seurauksena aivot ja kallon peitinluut eivät ole muodostuneet. Vastaavaan tilanteeseen johtaa *akrania*, jossa alun perin kallon peitinluut puuttuvat.

Anenkefaliaan saattaa liittyä myös muita epämuodostumia, kuten kasvojen alueen halkioita ja spina bifida. Ns. *kraniorakiskiisissä* anenkefaliaan liittyy laajasti tai kokonaan avoin selkäranka ja selkäydin. Anenkefalia saattaa liittyä osana ns. amnionkuroumaan. Anenkefalia on tavallisimmin yksittäin esiintyvä, taustaltaan monitekijäinen epämuodostuma.

Anenkefalia voidaan useimmiten todeta kaikututkimuksella. Suomessa kaikki anenkefaliat on viime vuosina todettu raskauden aikana. Runsas lapsivesi saattaa antaa vihjeen tästä epämuodostumasta. Anenkefaliaan liittyy myös kohonnut alfafetoproteiinipitoisuus lapsivedessä ja äidin seerumissa.

Anenkefalia aiheuttaa lapsen menehtymisen vastasyntyneenä.

SPINA BIFIDA eli selkärankahalkio on ryhmä synnynnäisiä epämuodostumia, joissa selkäranka (nikamakaaret) ovat sulkeutuneet puutteellisesti. Rangan sulkeutumattomissa kohdissa aivoselkäydinkalvot (meningoseele) tai selkäydin (meningomyeloseele) pullistuvat ulos tai ovat paljaana näkyvissä ja yleensä myös iho puuttuu. Spina bifida on seurausta hermostoputken sulkeutumishäiriöstä, jossa hermostoputken taka-aukko tai putken alaosa on sikiönkehityksen aikana (25–26 vuorokauden iässä) jäänyt sulkeutumatta. Sulkeutumaton alue voi olla eri tasoilla selkäranka ja eri laajuinen, muutaman nikamankaaren puutoksesta koko selkärangan halkioon (*rakiskiisi*). Tavallisimmin spina bifida sijaitsee lanne- ja ristirangan alueella.

Spina bifidaan liittyviä ongelmia ovat vesipäisyys (hydrokefalia), alaraajojen liikehäiriöt ja kävelykyvyn häiriöt (liikuntavammaisuus), sekä virtsan ja ulosteen pidätyskyvyn häiriöt ja munuaisten poikkeavuudet. Ongelmien vaikeus vaihtelee mm. vauriokohdan sijainnin ja laajuuden mukaan. Spina bifidaan saattaa liittyä myös muita, erityisesti keskiviivaan liittyviä epämuodostumia.

Selkärankahalkion synnä voi olla kromosomipoikkeavuus (erityisesti trisomia 18) tai se voi liittyä perinnölliseen epämuodostumaoireyhtymään tai moniepämuodostumaan. Useimmiten spina bifida on taustaltaan monitekijäinen. Varhaisraskauden aikana foolihapon puute lisää sikiön riskiä spina bifidaan. Monissa maissa onkin suositeltu foolihapon lisäämistä ravintoon tai foolihappolisän käyttöä tabletteina jo raskautta suunniteltaessa hermostoputken sulkeutumishäiriöiden ennaltaehkäisyä.

Spina bifida voidaan tunnistaa kaikututkimuksella raskausaikana. Usein se löytyy sikiöllä todetun hydrokefalian vuoksi tehdyissä tutkimuksissa. Spina bifidaan liittyy myös kohonnut AFP-pitoisuus lapsivedessä ja äidin seerumissa. Merkittävä osa varsinkin pienemmistä selkärankahalkioista todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä.

Spina bifida korjataan leikkauksella heti vastasyntyneenä. Kiireellisen kirurgisen hoidon vuoksi olisi tärkeää havaita spina bifida jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka ja synnytystapa.

ENKEFALOSEELE eli aivotyrä on epämuodostuma, jossa aivokudos, aivokalvot tai molemmat pullistuvat ulos aivokopasta kallon luiden osittaisen puutoksen takia. Aivotyrä on usein ihon peittämä ja sijaitsee tavallisimmin takaraivon alueella. Enkefaloseelen synnä on hermostoputken sulkeutumishäiriö 3.- 4. raskausviikon aikana.

Enkefaloseeleen liittyvät ongelmat, kuten henkisen ja liikunnallisen kehityksen viivästymät, vaihtelevat aivotyrän koon ja aivojen muun tilanteen mukaan. Enkefaloseele on usein yksittäin esiintyvä, taustaltaan monitekijäinen epämuodostuma tai se voi liittyä epämuodostumaoireyhtymään tai moniepämuodostumaan.

Enkefaloseele voidaan todeta kaikututkimuksen avulla raskausaikana ja siihen liittyy kohonnut AFP-pitoisuus. Osa aivotyrästä todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä.

Enkefaloseele voidaan usein korjata leikkauksella vastasyntyneenä, mutta se voi johtaa myös vastasyntyneen menehtymiseen riippuen siitä, paljonko aivokudosta pullistuu kallon ulkopuolelle ja muista rakennepoikkeavuuksista. Kiireellisen kirurgisen hoidon vuoksi olisi tärkeää todeta enkefaloseele jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka ja synnytystapa.

HOLOPROSENKEFALIA eli etuaivojen jakautumattomuus on epämuodostuma, jossa etuaivojen erottuminen toisistaan kahteen eri aivopuoliskoon (hemisfääriin) on eriasteisesti häiriintynyt. Siihen voi liittyä kasvojen keskialueen vajaakehitys ja eriasteisia kasvojen alueen epämuodostumia. Vaikeusaste vaihtelee vähäisistä kasvojen tai hampaiden poikkeavuuksista vaikeisiin aivojen ja kasvojen alueen epämuodostumiin, kuten silmien ja nenän puuttumiseen.

Holoprosenkefalia on tavallisimmin yksittäin esiintyvä, taustaltaan monitekijäinen epämuodostuma. Syynä voivat olla myös teratogeenit tai kromosomipoikkeavuus, erityisesti 13-trisomia, tai se voi liittyä osana perinnölliseen tai muuhun moniepämuodostumaan tai oireyhtymään.

Holoprosenkefalia voidaan todeta kaikututkimuksella raskausaikana, joskin osa niistä todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä. Lapsen kehitys voi häiriytyä monialaisesti ja vaikeimmissa muodoissa lapsi menehtyy vastasyntyneenä tai imeväisiässä. Aivoepämuodostumia ei voida leikkauksella korjata.

HYDROKEFALIA eli vesipäisyys on epämuodostuma, jossa aivokammioiden laajentumisen syynä on häiriö aivoselkäydinnesteen kierrossa (ei aivojen kasvuhäiriö). Aivoselkäydinnestettä voi muodostua liikaa, se voi poistua liian hitaasti tai kiertoa saattaa rajoittaa mekaaninen este. Tavallisin syy on aivonesteviemärin tukkeuma, jossa aivonesteen virtaus sivuaivokammioista ja kolmannelta aivokammioista neljälteen kammioon on estynyt. Siksi aivopaine kasvaa, aivokammiot laajenevat ja lapsen pään koko kasvaa. Oireet johtuvat aivopaineesta ja sen aiheuttamista aivokudoksen vaurioista.

Hydrokefalian syynä saattavat olla aivojen rakenteelliset epämuodostumat, raskaudenaikaiset infektiot, aivokasvaimet tai aivoverenvuodot tai niiden jälkitilat. Tila saattaa kehittyä vasta myöhemmin raskauden aikana. Osa hydrokefaliaa on taustaltaan monitekijäisiä, osa on perinnöllisiä tai kromosomipoikkeavuuden aiheuttamia tai ne voivat liittyä oireyhtymään tai moniepämuodostumaan.

Hydrokefalia voidaan joskus todeta kaikututkimuksen avulla raskauden toisen kolmanneksen loppupuolella. Sitä voidaan useimmissa tapauksissa hoitaa poistamalla aivokammioista nestettä leikkauksella asetettavan putken eli suntin avulla. Suntin käyttöön liittyy aivotulehdusten ja suntin tukkeutumisen riski. Oikean synnytystavan valinnan ja hoidon varmistamisen vuoksi olisi tärkeää todeta poikkeavuus jo raskausaikana. Hyvin suuri pää saattaa jopa estää normaalin alatiesynnytyksen.

Munuaisten ja virtsateiden poikkeavuudet

BILATERAALINEN MUNUAISAGENESIA eli molempien munuaisten puuttuminen tai vaikea kehityshäiriö on epämuodostuma, jonka taustalla on virtsanjohtimen silmun kehityshäiriö. Munuaisten puuttumisen vuoksi lapsivettä on

15. raskausviikosta alkaen vähän tai ei lainkaan, minkä seurauksena sikiön keuhkojen kehitys häiriintyy vaikeasti. Syntyneellä lapsella todetaan usein jalkojen kampaat, suurehkot kädet ja poikkeavuuksia kasvonpiirteissä (ns. Potterin oireyhtymä).

Molempien munuaisten puuttuminen on tavallisimmin yksittäin esiintyvä, taustaltaan monitekijäinen epämuodostuma. Joskus kyseessä on yhden geeniparin poikkeavuuden aiheuttama periytyvä tila tai munuaisten puuttuminen voi liittyä osana oireyhtymään tai moniepämuodostumaan.

Molempien munuaisten puutos voidaan todeta kaikututkimuksella raskausaikana. Lapsiveden puuttuminen saattaa antaa vihjeen tästä epämuodostumasta. Osa tapauksista todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä. Munuaisten puuttuminen johtaa lapsen menehtymiseen vastasyntyneenä keuhkojen kehittymättömyyden seurauksena. Jos keuhkojen tilanne pystyttäisiin hoitamaan, jouduttaisiin lapselle tekemään myöhemmin munuaissiirto.

MUNUAISTEN MULTIKYSTINEN DYSPLASIA eli munuaisen monirakkulatauti on epämuodostuma, jossa munuaiskudoksessa on lukuisia erikokoisia rakkuloita ja niiden seurauksena munuaisten toiminta on häiriintynyt. Taudin ajatellaan johtuvan virtsateitä tukkeavasta viasta, joka johtaa munuaiskudoksen kehityshäiriöön ja joskus sairastuneen munuaisen puuttumiseen. Dysplasia esiintyy useimmiten vain toisessa munuaisessa.

Multikystiset munuaiset voidaan todeta kaikututkimuksella raskausaikana. Lapsiveden puuttuminen saattaa antaa vihjeen tästä epämuodostumasta. Osa tapauksista todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä tai ensimmäisen sairastetun virtsatieinfektion jatkotutkimuksissa.

Synnyynnäinen molemminpuolinen multikystinen munuaisdysplasia on erittäin harvinainen ja johtaa usein syntyneen lapsen varhaiseen menehtymiseen lapsiveden puutteesta johtuvan keuhkojen vajaakehityksen vuoksi. Tällainen lapsi tarvitsee hoitoa heti synnyttyään. Onkin tärkeää todeta tämä munuaispoikkeavuus raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka ja synnytystapa.

LAPSUUSIÄN POLYKYSTINEN MUNUAISSAIRAUS on peittyvästi periytyvä tauti, jossa munuaisissa on runsaasti pieniä rakkularakenteita. Munuaiset ovat suuret ja ne toimivat vajaasti tai eivät lainkaan. Myös muissa elimissä, esimerkiksi maksassa on rakkuloita.

Tauti voidaan todeta raskausajan kaikututkimuksessa tai lapsiveden puutetta selvitetäessä. Koska taudin perintötekijän mutaatio tunnetaan, voidaan perheen myöhemmissä raskauksissa tunnistaa sikiön sairaus DNA-diagnostiikan avulla.

Lapsiveden puuttumisen seurauksena lapsen keuhkot eivät kehity riittävästi, minkä vuoksi nämä lapset menehtyvät yleensä vastasyntyneinä. Mikäli keuhko-

tilanne ei ole kovin vaikea, lasta voidaan hoitaa dialyysin ja myöhemmin munuaissiirron avulla. Näille lapsille joudutaan tekemään myös maksansiirto.

URETRA-ATRESIA eli virtsaputken takaosan umpeuma tai läppä on epämuodostuma, jossa virtsaputken tukoksen seurauksena sikiö ei pysty virtsaamaan. Tämän seurauksena virtsarakko ja virtsatiehyet laajentuvat ja syntyvä paine voi vahingoittaa munuaisia. Kun sikiö ei virtsaa, jää lapsiveden määrä pieneksi eivätkä sikiön keuhkot silloin kehity kunnolla ja lapsi saattaa kärsiä vastasyntyneenä keuhkojen vajaatoiminnasta. Voimakkaasti laajentunut virtsarakko saattaa häiritä myös vatsanpeitteiden kehittymistä, jolloin syntyy ns. Prune-Belly oireyhtymä.

Uretra-atresia esiintyy yleensä yksittäin, jolloin se on taustaltaan monitekijäinen. Atresia voidaan todeta kaikututkimuksella lapsiveden puuttumisen tai suurentuneen rakon perusteella. Osa uretra-atresioista todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä.

Jos uretra-atresia havaitaan raskauden aikana, on sikiön virtsarakkoon mahdollista sikiökirurgisena toimenpiteenä laittaa putki, joka johtaa virtsan lapsivesitilaan. Virtsaputken läppä korjataan kirurgisesti vastasyntyneisyysvaiheessa. Kuolleisuus alempien virtsateiden tukkeavan vian vuoksi on nykyhoidon ansiosta harvinaista, mutta osa potilaista tarvitsee munuaisen siirron lapsuuden aikana.

Vatsanpeitteiden sulkeutumishäiriöt

OMFALOSEELESA eli napanuoratyrsä vatsaontelon elimiä on työntynyt napanuoraan, jossa niitä peittää ehjä tai rikkoutunut sikiökalvo. Sikiön normaalin kehityksen alkuaikoina keskisuoli työntyy napanuoraan, josta se sitten vetäytyy takaisin vatsaonteloon. Jos vetäytyminen epäonnistuu, syntyy omfaloseele, jonne suolen lisäksi voi työntyä myös maksa.

Omfaloseele voi esiintyä yksittäin, jolloin se on taustaltaan yleensä monitekijäinen. Usein taustalla on kuitenkin kromosomipoikkeavuus tai napatyrä on osa jotakin oireyhtymää tai moniepämuodostumaa. Omfaloseele voidaan todeta kaikututkimuksella ja siihen liittyy kohonnut AFP-pitoisuus lapsivedessä ja äidin seerumissa. Osa omfaloseeleistä todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä.

Jos omfaloseeleessä on vain lyhyt osa suolta, voidaan epämuodostuma yleensä lapsen synnyttyä korjata kirurgisesti. Vaikeimmissa tapauksissa lähes koko suoli ja maksa ovat suuressa napanuoratyrsässä, jonka korjaaminen saattaa olla erittäin hankalaa tai mahdotonta ja lapsi saattaa menehtyä varhain. Kiireellisen kirurgisen hoidon vuoksi olisi tärkeää todeta omfaloseele jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka ja synnytystapa.

GASTROSKIISISSÄ eli vatsahalkiossa vatsaontelon elimiä on työntynyt navan sivulla sijaitsevan vatsanpeitteiden aukon läpi vatsaontelon ulkopuolelle.

Ulostyöntyneitä elimiä ei peitä kalvo tai iho. Napanuorassa tai napaportissa ei ole poikkeavuutta. Joskus gastroskiisi saattaa olla laaja ja ulottua rintakehän alueelle (*torakogastroskiisi*), jolloin rintalasta on avoin ja aukosta työntyy ruumiinontelon ulkopuolelle vatsaontelon elimien lisäksi yleensä sydän. Gastroskiisin alaosan aukosta saattaa työntyä ulos myös virtsarakkoa.

Gastroskiisin taustalla arvellaan olevan sikiön varhainen verenkierröllinen häiriö, jonka seurauksena vatsanpeitteet eivät sulkeudu normaalisti. Syytä ei tunneta, mutta tiedetään, että gastroskiisi on yleisempi nuorten äitien lapsilla. Se esiintyy pääsääntöisesti yksittäin, mutta joskus osana monimuotoista epämuodostumayhdistelmää. Gastroskiisiin ei liity kohonnutta kromosomipoikkeavuuden riskiä.

Gastroskiisi voidaan usein todeta kaikututkimuksella raskauden aikana. Siihen liittyy myös kohonnut AFP-pitoisuus lapsivedessä ja äidin seerumissa. Osa pienemmistä gastroskiiseistä todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä.

Usein gastroskiisin aukko on pieni, jolloin se on yleensä helppo korjata kirurgisesti lapsen syntymän jälkeen. Jos vatsanpeitteiden puutos on laaja ja vatsaontelon ulkopuolella on paljon elimiä, korjaaminen saattaa olla erittäin ongelmallista tai mahdotonta, ja lapsi saattaa menehtyä varhain. Kiireellisen kirurgisen hoidon vuoksi olisi tärkeää todeta gastroskiisi jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka ja synnytystapa.

DIAFRAGMAHERNIASSA eli palleatyrässä vatsaontelon elimet ovat työntyneet rintaonteloon palleassa olevan aukon kautta. Varhaisen sikiönkehityksen aikana yhtenäiseen ruumiinonteloon muodostuva poikittaisseinämä eli pallea erottaa rintaontelon ja vatsaontelon toisistaan. Pallean kehityksen aikana siihen saattaa jäädä aukko, tavallisimmin vasemmalle pallean takaosaan. Pallean aukon paikasta ja laajuudesta riippuu, paljonko vatsaontelon elimiä pääsee työntymään rintaonteloon ja kuinka paljon se häiritsee sikiön keuhkojen kehitystä. Usein palleatyrään liittyy keuhkojen ja sydämen työntyminen rintaontelon vastakkaiselle puolelle ja toisen tai molempien keuhkojen vajaakehitys, mikä usein johtaa vastasyntyneen menehtymiseen.

Palleatyrä esiintyy tavallisesti yksittäin, jolloin se on taustaltaan yleensä monitekijäinen. Joskus palleatyrä saattaa toistua perheessä tai sen taustalla voi olla kromosomipoikkeavuus tai oireyhtymä tai se on osa jotain moniepämuodostumaa.

Palleatyrä voidaan todeta kaikututkimuksella raskauden aikana. Suurin osa todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä.

Pienemmät palleatyrät pystytään yleensä korjaamaan kirurgisesti. Kiireellistä kirurgista hoitoa annetaan jo synnytystilanteessa. Siksi olisi tärkeää todeta palleatyrä jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka ja synnytystapa.

Sydänviat

YHTEINEN VALTIMORUNKO eli trunkus arteriosus on epämuodostuma, jossa aorta ja keuhkovaltimo eivät lähde sydäimestä erillisinä, vaan yhtenä isona valtimorunkona. Siinä hapettunut ja hapettumaton veri kulkevat sekoittuneena sekä isoon verenkiertoon että keuhkoihin. Tähän poikkeavuuteen liittyy käytännössä aina kammioväliseinäaukko. Siihen voi liittyä myös muita synnynnäisiä sydänvikoja.

Trunkus arteriosus esiintyy tavallisesti yksittäin, eikä sen syytä tunneta. Kuten yleensä synnynnäisten sydänvikojen, sen ajatellaan olevan taustaltaan monitekijäinen.

Trunkus arteriosus voidaan todeta kaikututkimuksella yleensä 20. raskausviikolta alkaen. Suurin osa todetaan kuitenkin vasta lapsen syntyessä.

Ilman varhaista kirurgista hoitoa 60–70 prosenttia näistä lapsista menehtyy ensimmäisen puolen vuoden sisällä sydämen toiminnanvajaukseen. Varhainen kirurginen hoito onnistuu nykyään hyvin ja onkin tärkeätä todeta trunkus arteriosus jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka.

SUURTEN SUONTEN TRANSPOSITIO eli valtasuonten vaihtuminen on epämuodostuma, jossa aorta lähtee poikkeuksellisesti oikeasta kammioista ja keuhkovaltimo vasemmasta kammioista. Hapettunut ja hapettumaton veri sekoittuvat avoimen valtimotiehyen ja eteisväliseinän soikean ikkunan kautta. Usein myös kammioväliseinäaukko parantaa hapetusta. Näiden yhteyksien sulkeutuessa lapsi menehtyy.

Transpositio esiintyy tavallisesti yksittäin, jolloin se on taustaltaan yleensä monitekijäinen. Joskus sen taustalla on kromosomipoikkeavuus tai oireyhtymä tai se on osa moniepämuodostumaa, ja siihen saattaa liittyä muitakin sydämen rakennepoikkeavuuksia.

Transpositio voidaan todeta kaikututkimuksella raskauden aikana, mutta suurin osa transpositioista todetaan vasta lapsen syntyessä.

Ensiapuna voidaan valtimotiehyttä pitää auki lääkityksellä, mutta välitön kirurginen hoito (eteisväliseinän septostomia) on yleensä tarpeen. Ilman näitä toimenpiteitä lapsi saattaa menehtyä tai hoidon viivästymisen seurauksena hänelle voi tulla muita peruuttamattomia hapenpuutteen aiheuttamia vaurioita. Lopullinen valtimoiden paikanvaihtoleikkaus voidaan usein tehdä myöhemmin. Kiireellisen hoidon vuoksi olisi tärkeää todeta TGA jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka.

MOLEMPIEN VALTAVALTIMOIDEN LÄHTÖ OIKEASTA KAMMIOSTA (Double Outlet Right Ventricle, DORV) on epämuodostuma, jossa sekä aorta että keuh-

kovaltimo lähtevät oikeasta kammioista. Se liittyy osana useisiin eri sydänvikoihin ja siihen liittyy käytännössä aina kammioväliseinäaukko. DORVin vaikeusaste ja kliiniset oireet riippuvat suuresti kammioväliseinäaukon sijainnista suhteessa valtavaltimoihin sekä siitä, onko mukana keuhkovaltimoläpän ahtauma.

DORV esiintyy tavallisesti yksittäin, jolloin se on taustaltaan yleensä monitekijäinen. Joissakin perheissä DORV on toistunut, ja sitä on kuvattu myös kromosomipoikkeavuuksiin liittyneenä.

DORV voidaan todeta kaikututkimuksella raskauden aikana, mutta suurin osa tapauksista todetaan vasta lapsen syntyessä.

DORV saattaa edellyttää kirurgista hoitoa jo vastasyntyneenä. Siksi on tärkeää todeta DORV jo raskauden aikana, jotta osataan valita sydänvian hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka.

*KOLMILIUSKALÄPÄN UMPEUMASSA eli trikuspidaaliatresia*ssä sydämen oikean eteisen ja oikean kammion välissä ei ole yhteyttä. Läpän umpeuman seurauksena veri ei pääse keuhkoihin hapettumaan. Oikea kammio on yleensä vajaasti kehittynyt ja hyvin pienikokoinen (yksikammioinen sydän). Yleensä trikuspidaaliatresiaan liittyy muita sydämen rakennepoikkeavuuksia, erityisesti keuhkovaltimoläpän ahtauma tai umpeuma.

Trikuspidaaliatresian syytä ei tunneta kovin hyvin. Yleensä umpeuma esiintyy yksittäin, jolloin se on taustaltaan todennäköisesti monitekijäinen. Se voidaan todeta kaikututkimuksella 20. raskausviikolta alkaen, mutta suurin osa trikuspidaaliatresioista todetaan vasta lapsen syntyessä.

Pelkkä triskupidaaliatresia johtaisi vastasyntyneen menehtymiseen, mutta usein tähän sydänvikaan liittyy muita verenkierron mahdollistavia kulkuväyliä: eteisväliseinäaukko, kammioväliseinäaukko tai avoin valtimotiehyt. Triskuspidaaliatresia vaatii kiireellisen apuleikkauksen ja myöhempiä korjausleikkauksia. Kiireellisen kirurgisen hoidon vuoksi olisi tärkeää todeta epämuodostuma jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka.

VAJAAKEHITTYNEEN VASEMMAN SYDÄNPUOLISKON OIREYHTYMÄ (Hypoplastic Left Heart Syndrome, HLHS) eli sydämen vasen hypoplasia on epämuodostuma, jossa sydämen vasen kammio on hyvin pienikokoinen tai puuttuu kokonaan. Aorttaläppä, hiippaläppä tai molemmat ovat ummessa tai vaikeasti ahtautuneet ja nouseva aortta vajaasti kehittynyt, ja muitakin sydämen rakennepoikkeavuuksia voi esiintyä.

HLHS esiintyy tavallisesti yksittäin, jolloin se on taustaltaan yleensä monitekijäinen. Sen tiedetään esiintyvän hieman tavallista useammin saman perheen lapsilla. Joskus taustalla on kromosomipoikkeavuus tai oireyhtymä tai se on osa moniepämuodostumaa.

HLHS voidaan todeta kaikututkimuksella raskauden aikana, mutta suurin osa todetaan vasta lapsen syntyessä.

HLHS edellyttää kiireellistä apuleikkausta vastasyntyneenä ja myöhemmin sydämensiirtoa. Ilman hoitoa nämä lapset menehtyvät muutaman ensimmäisen elinpäivän tai -viikon aikana valtimotiehyen sulkeutuessa. Osa tapauksista on hoidon tavoittamattomissa. HLHS-lasten kuolleisuus on korkea leikkauksista huolimatta. Kiireellisen leikkauksen tarpeen vuoksi olisi tärkeää todeta HLHS jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka.

VAJAAKEHITTYNEEN OIKEAN SYDÄNPUOLISKON OIREYHTYMÄSSÄ eli sydämen oikeassa hypoplasiaassa oikea kammio on hyvin pienikokoinen tai puuttuu. Keuhkovaltimoläppä on kriittisesti ahtautunut tai ummessa ja trikuspidaaliläpän aukko ahdas. Tähän voi liittyä muita sydämen rakennepoikkeavuuksia. Veren pääsy sydäimestä keuhkovaltimoon on estynyt ja veri kulkee keuhkoihin valtimotiehyen kautta.

Sydämen oikea hypoplasia esiintyy tavallisesti yksittäin ja on silloin taustaltaan yleensä monitekijäinen. Tämän poikkeavuuden tiedetään toistuneen saman perheen lapsilla.

Sydämen oikean kammion hypoplasia voidaan todeta kaikututkimuksella raskausaikana, mutta suurin osa tapauksista todetaan vasta lapsen syntyessä.

Tämä epämuodostuma edellyttää kiireellistä kirurgista hoitoa vastasyntyneenä. Niinpä olisi tärkeää todeta hypoplasia jo raskauden aikana, jotta osataan valita hoidon kannalta sopivin synnytyspaikka.

Kromosomipoikkeavuudet

TRISOMIA 21 eli DOWNin OIREYHTYMÄ johtuu ylimääräisestä annoksesta kromosomin 21 ainesta, jolloin yksilön soluissa on kahden sijasta kolme kromosomia 21. Joskus ylimääräinen kromosomi 21 on vain osassa yksilön soluja ja muut solut ovat normaaleja (mosaikismi). Sikiön 21-trisomiariski kasvaa äidin iän myötä.

Henkilöt, joilla on Downin oireyhtymä, ovat lyhytkasvuisia ja heillä on oireyhtymälle tyypilliset kasvonpiirteet ja olemus. He ovat aina kehitysvammaisia. Oireyhtymässä todetaan useiden elinjärjestelmien alueella rakennevikoja tai toimintahäiriöitä, joista suuri osa voidaan hoitaa oikea-aikaisella kirurgialla (esim. sydänviat), lääkähoidolla (esim. kilpirauhasen vajaatoiminta, epilepsia), ruokavaliolla (esim. keliakia, ylipainavuus) tai apuvälineiden ja kuntoutuksen avulla (näkö- ja kuulovamma). Oireyhtymään liittyy lisäksi mm. infektioherkyys, kohonnut leukemiariski ja varhainen dementia.

Down-raskauden aikana eräiden merkkiaineiden pitoisuus äidin veressä muuttuu. Seerumiseulontojen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tehtävän kaikututkimuksen (niskaturvotusseulonta) avulla voidaan tunnistaa osa raskauksista, joissa Downin oireyhtymän riski on tavanomaista korkeampi. Downin oireyhtymää sikiöllä voidaan epäillä myös todettaessa kaikututkimuksessa oireyhtymälle tyypillisiä epämuodostumia tai sikiön turvotusta. Trisomia 21 voidaan luotettavasti todeta lapsiveden tai istukkanäytteen soluista. Viime vuosina Suomessa noin joka kolmas 21-trisomia on ollut tiedossa lapsen syntyessä.

Down-raskauksista 70–80 % päättyy keskenmenoon, useimmiten jo alkuraskauden aikana. Pieni osa Down-lapsista syntyy kuolleena tai menehtyy ennen 1. ikävuotta epämuodostumiensa vuoksi. Down-henkilöiden elinikä on normaalia lyhyempi.

TRISOMIA 13 eli Pataun oireyhtymä on poikkeavuus, jonka aiheuttaa ylimääräinen annos kromosomin 13 ainesta. Useimmiten kaikissa soluissa on kahden sijasta kolme kromosomia 13. Joskus ylimääräinen kromosomi 13 on vain osassa yksilön soluja ja muut solut ovat normaaleja (mosaikismi). Sikiön 13-trisomiariski kasvaa äidin iän myötä.

Lapset, joilla on Pataun oireyhtymä, ovat pienikokoisia ja heillä on merkittäviä epämuodostumia, kuten aivojen epämuodostumia (holoprosenkefalia), huuli-suulakihalkioita, raajapoikkeavuuksia (ylimääräisiä sormia ja varpaita), synnynnäisiä sydänvikoja sekä ruuansulatuskanavan, virtsateiden ja sukuelinten poikkeavuuksia. Kaikki ovat vaikeasti kehitysvammaisia.

Seerumiseulontojen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tehtävän kaikututkimuksen (niskaturvotusseulonta) avulla voidaan tunnistaa osa raskauksista, joissa Pataun oireyhtymän riski on tavanomaista korkeampi. Useimmissa raskauden aikana tunnistetuissa tapauksissa sikiön kromosomitutkimuksiin on päädytty kaikututkimuksissa todettujen vaikeiden epämuodostumien, esim. holoprosenkefalian vuoksi. Trisomia 13 voidaan luotettavasti todeta lapsiveden tai istukkanäytteen soluista. Viime vuosina Suomessa noin joka kymmenes 13-trisomia on ollut tiedossa lapsen syntyessä.

Suurin osa (95 %) Patau-raskauksista päättyy keskenmenoon jo alkuraskauden aikana tai myöhemmin, tai lapsi syntyy kuolleena. Elävänä syntyneet lapset menehtyvät useimmiten vastasyntyneenä ja vain harvat elävät muutaman kuukauden.

TRISOMIA 18 eli Edwardsin oireyhtymä johtuu ylimääräisestä annoksesta kromosomin 18 ainesta. Useimmiten kaikissa soluissa on kahden sijasta kolme kromosomia 18. Joskus ylimääräinen kromosomi 18 on vain osassa yksilön soluja ja muut solut ovat normaaleja (mosaikismi). Sikiön 18-trisomiariski kasvaa äidin iän myötä.

Lapset, joilla on Edwardsin oireyhtymä, ovat pienikokoisia ja heillä on oireyhtymälle tyypilliset hennot kasvonpiirteet ja olemus. Heillä saattaa olla merkittäviä epämuodostumia, kuten erilaisia aivojen epämuodostumia, spina bifida, omfaloseele ja synnynnäisiä sydänvikoja sekä raajapoikkeavuuksia. Kaikilla ei kuitenkaan ole merkittäviä epämuodostumia. He ovat kaikki vaikeasti kehitysvammaisia.

Seerumiseulontojen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tehtävän kaikututkimuksen (niskaturvotusseulonta) avulla voidaan tunnistaa osa raskauksista, joissa Edwardsin oireyhtymän riski on tavanomaista korkeampi. Useimmissa raskauden aikana tunnistetuissa tapauksissa sikiön kromosomitutkimukseen on päädytty sikiöllä kaikututkimuksissa todettujen vaikeiden epämuodostumien, pienikokoisuuden tai aivoissa todettujen ns. pleksuskystien vuoksi. Trisomia 18 voidaan luotettavasti todeta lapsiveden tai istukkanäytteen soluista. Viime vuosina Suomessa noin 40 prosenttia 18-trisomioista on ollut tiedossa lapsen syntyessä.

Suurin osa (95 %) trisomia 18 -raskauksista päättyy keskenmenoon, useimmiten jo alkuraskauden aikana, tai lapsi syntyy kuolleena. Elävänä syntyneet lapset menehtyvät useimmiten heti vastasyntyneinä, mutta muutamat saattavat elää joitakin kuukausia tai pitempäänkin (mosaikismit).

Muut vaikeat poikkeavuudet

FETOFETAALITRANSFUUSIO-OIREYHTYMÄ on tilanne, jossa kaksosilla on yhteisen istukan kautta verisuoniyhteyksiä. Tällöin saattaa keskiraskauden aikana syntyä tilanne, jossa toinen kaksosista alkaa luovuttaa verta toiselle sikiölle. Luovuttaja tulee aneemiseksi, saajalle taas tulee turvotusta ja sydän rasittuu runsaan verimäärän takia. Tilanne johtaa yleensä toisen tai molempien sikiöiden menehtymiseen, jollei lapsia synnytetä ajoissa. Jos tällainen sikiöiden välinen verisuoniyhteys havaitaan kaikututkimuksen avulla ajoissa ennen vaikeiden sikiöoireiden syntymistä, voidaan verisuoniyhteyttä yrittää poistaa raskaudenaikaisella laserhoidolla.

LÄHTEET

- Ritvanen A, Sirkiä S: Epämuodostumat 1993–2001 ja ennakkotiedot 2002 - tilastotiedote 16/2004. Stakes. <http://www.stakes.fi>
- Sariola H, Frilander M, Heino T, Jernvall J, Partanen J, Sainio K, Salminen M, Thesleff I: Kehitysbiologia. Solusta yksilöksi. 1. painos. Kustannus Oy Duodecim, 2003.
- Aula, P, Kääriäinen H, Leisti J (toim): Perinnöllisyyslääketiede. 2. painos. Kustannus OY Duodecim, 2002.

LIITE 2. RAPORTISSA KÄYTETTYJEN REKISTERIEN KUVAUKSET

Epämuodostumarekisteri

Epämuodostumarekisterissä on tietoja elävänä ja kuolleena syntyneillä lapsilla alle vuoden iässä todetuista epämuodostumista vuodesta 1963 lähtien sekä sikiövauriooperusteella tehtyjen raskaudenkeskeytysten ja keskenmenojen yhteydessä sikiöillä todetuista epämuodostumista ja synnynnäisistä poikkeavuuksista vuodesta 1986 alkaen. Rekisteri kerää tiedot myös ensimmäisen ikävuoden jälkeen todetuista epämuodostumista. Rekisterin tietosisältöä ja keräystapaa on uusittu vuosina 1985 ja 1993. Rekisteri saa epämuodostumatietoja sairaaloista, terveydenhuollon ammattihenkilöiltä ja sytogeneettisistä laboratorioista sekä Stakesin syntymä-, raskaudenkeskeyttämis- ja hoitoilmoitusrekistereistä, Terveydenhuollon oikeusturvakeskuksesta (TEO) ja Tilastokeskuksen kuolemansyytilastosta, joista saadut diagnoosit varmistetaan sairaaloista. Epämuodostumarekisterin päätarkoituksena on epämuodostumien esiintyvyyden ja laadun jatkuvalla seurannalla pyrkiä ajoissa havaitsemaan mahdolliset uudet sikiötä vaurioittavat tekijät ympäristössä ja ennaltaehkäistä epämuodostumia vaikuttamalla näihin tekijöihin. Rekisteri tuottaa tilastotietoa kansalliseen ja kansainväliseen käyttöön ja sen tietoja voidaan luvanvaraisesti käyttää myös tutkimukseen.

Syntymärekisteri

Syntymärekisterissä on vuodesta 1987 lähtien tietoja kaikista Suomessa syntyneistä äideistä ja syntyneistä lapsista. Rekisteriin otetaan mukaan kaikki elävänä syntyneet lapset ja ne kuolleena syntyneet, joiden syntymäpaino on vähintään 500 g tai gestaatioikä vähintään 22 viikkoa. Jokaisesta syntyneestä lapsesta on sairaalassa täytettävä seitsemän päivän ikään mennessä lomake, joka lähetetään joko paperi- tai ATK-muodossa Stakesiin. Kotisyntytysten osalta lomakkeen täyttämistä huolehtii synnytyksessä avustanut kättilö tai lääkäri. Stakesiin lähetetyt tiedot tarkastetaan, ja puuttuvat sekä virheelliset epäillyt tiedot tarkistetaan sairaalasta. Syntymärekisteristä puuttuu pieni osa vastasyntyneistä. Tämän vuoksi syntymärekisteriä täydennetään Väestörekisterikeskuksen elävänä syntyneiden lasten tiedoilla sekä Tilastokeskuksen kuolleena syntyneiden ja ensimmäisen viikon aikana kuolleiden lasten tiedoilla.

Raskaudenkeskeyttämisrekisteri

Raskauden keskeyttämistä koskevan lain (239/1970) ja asetuksen (359/1970) mukaisesti suorittajalääkäri on toimitettava sosiaali- ja terveysministeriön

vahvistamalla lomakkeella ilmoitus Stakesille suoritetusta toimenpiteestä kuukauden kuluessa sen suorittamisesta. Stakesissa tiedot tallennetaan raskaudenkeskeyttämisrekisteriin. Varhaisempien vuosien tilastot on saatu osana virallista tilastoa ilmestyneistä lääkintöhallituksen julkaisuista (Lääkintölaitos vuosina 1935–1954; Yleinen terveyden- ja sairaanhoito vuosina 1955–1970; Terveystenhuolto vuosina 1971–1987). Vuodesta 1987 lähtien rekisterin tiedot ovat Stakesin tietokannassa.

LIITE 3. EPÄMUODOSTUMAT JA SIKIÖVAURIOOPERUSTEELLA TEHDYT RASKAUDEN KESKEYTYKSET 1993–2002

Taulukossa on tarkasteltu eräitä suhteellisen tavallisia vaikeita, usein vastasyntyneen henkeä uhkaavia rakenteellisia epämuodostumia ja kromosomipoikkeavuuksia, jotka voidaan luotettavasti tunnistaa jo varhaisraskauden aikana ultraäänitutkimuksien tai sikiön kromosomitutkimuksien avulla. Taulukossa on esitetty näiden rakenteellisten epämuodostumien ja kromosomipoikkeavuuksien lukumääriä, esiintyvyyksiä sekä sikiödiagnostiikan avulla löytyvien tapausten ja keskeytysten prosentuaalista osuutta vuosina 1993–2002 Suomessa. Nämä valitut epämuodostumat on kuvattu tarkemmin liitteessä 1. Lisäksi taulukossa 2 on kuvattu erilaisiin kromosomipoikkeavuuksiin liittyviä tyyppioireita.

Taulukon tulkintaan tarvittavat yläviitteet

1) Epämuodostumarekisteriin hyväksytty, elävänä ja kuolleenä syntyneet lapset syntymävuoden mukaan ja sikiöperusteella tehdyissä raskaudenkeskeytyksissä sikiöt keskeytysvuoden mukaan.

2) N = lukumäärä

3) 1/ 10 000 vastasyntyntä

4) Kaikkien elävänä ja kuolleenä syntyneiden lasten määrä Tilastokeskuksen mukaan.

5) Kuinka suuressa osassa näistä raskauksista sikiöllä on todettu juuri kyseinen epämuodostuma tai vastaava saman elimen epämuodostuma jossain vaiheessa raskautta.

6) Raskaudenkeskeytysten osuus näissä raskauksissa. Prosenttiluku kertoo, kuinka monella sikiöistä on tunnistettu kyseinen vaikea poikkeavuus ja raskaus on sen vuoksi keskeytetty ennen 24. raskausviikon päättymistä.

Taulukon sarake 6) ei kerro, onko raskaus keskeytetty juuri tarkasteltavan epämuodostuman vuoksi vai jonkin muun havaitun poikkeavuuden vuoksi tai missä vaiheessa tarkasteltava epämuodostuma on havaittu. Esimerkiksi trisomioista (yhteensä trisomiat 21 + 13 + 18) on keskeytetty vuosina 1993–2002 48,5 prosenttia, 58,2 prosentissa oli havaittu raskauden aikana jokin sikiön poikkeavuus ja 53,7 prosentissa juuri trisomia on diagnosoitu jossain vaiheessa raskauden aikana. Vastaavasti raskaus on keskeytetty 34,9 prosentissa niistä raskauksista, joissa sikiöllä on yksi tai useampi taulukossa olevista rakenteellisista epämuodostumista mutta 47,4 prosentissa oli diagnosoitu nimenomaan jokin em. epämuodostumista. Kun kromosomipoikkeavuuksien aiheuttamat tapaukset poistetaan, laskevat em. luvut hieman - kromosomipoikkeavuus on em. rakenteellisten poikkeavuuksien taustalla yhteensä noin 13 prosentissa. Taulukossa on havaittavissa merkittäviä eroja eri epämuodostumien toteamisluvuissa epämuodostumien erilaisten sikiödiagnostisten vaikeuksien tms. vuoksi.

Epämuodostumat 1993-2002 ¹⁾	Elävänä syntyneet (A)	Kuolleena syntyneet (B)	Sikiövaurio- perusteella tehdyt raskauden- keskeytykset (C)	Esiintyvyys syntyneillä (A+B)	Kokonais- esiintyvyys syntyneillä ja keskeytyksissä (A+B+C)	Raskauden aikana todet- tujen osuus (spesifinen diagnoosi) ⁵⁾	Keskey- tettyjen osuus ⁶⁾
	N ²⁾	N ²⁾	N ²⁾	1/10 000 ^{3) 4)}	1/10 000 ^{3) 4)}	%	%
Epämuodostuma- tapaukset, kaikki (merkittävät)	16909	436	2093	289.69	324.65	-	10.8
Anenkefalia	15	5	150	0.33	2.84	98.2	88.2
Spina bifida	167	13	91	3.01	4.53	50.6	33.6
Enkefaloseele	20	4	67	0.40	1.52	68.1	73.6
Holoprosenkefalia	37	3	39	0.67	1.32	44.3	49.4
Hydrokefalia	248	26	140	4.58	6.91	49.8	33.8
Molemminpuolinen munuaispuutos	47	8	46	0.92	1.69	55.4	45.5
Omfaloseele	95	25	126	2.00	4.11	60.6	51.2
Gastroskiisi	78	8	61	1.44	2.46	62.6	41.5
Diafraghernia	107	23	27	2.17	2.62	25.5	17.2
TGA	234	6	7	4.01	4.13	5.7	2.8
HLHS	193	5	23	3.31	3.69	19.9	10.4
Epämuodostuma- tapaukset (joilla yo epämuodostumia, kromosomipoikkea- vuudet mukana)	1206	113	706	22.03	33.82	47.4	34.9
Epämuodostuma- tapaukset (joilla yo epämuodostumia, kromosomipoikkea- vuudet poistettu)	1109	71	585	19.71	29.48	47.0	33.1
Trisomia 21 (Downin oireyhtymä)	692	37	667	12.18	23.32	50.9	47.8
Trisomia 13 (Pataun oireyhtymä)	59	14	54	1.22	2.12	52.0	42.5
Trisomia 18 (Edwardsin oireyhtymä)	110	54	187	2.74	5.86	65.2	53.3
Trisomiat (21+13+18)	861	105	908	16.13	31.30	53.7	48.5

LIITE 4. LAKI RASKAUDEN KESKEYTTÄMISESTÄ JA SIKIÖPERUSTEELLA TEHTÄVÄT RASKAUDENKESKEYTYKSET

Suomen nykyinen laki raskauden keskeyttämisestä tuli voimaan vuonna 1970. Raskauden keskeyttäminen on mahdollista naisen pyynnöstä seuraavin laissa mainituin perustein:

1. lääketieteellinen peruste (raskauden jatkuminen tai lapsen synnyttäminen vaarantaisi naisen hengen tai terveyden hänen sairautensa, ruumiinvikansa tai heikkoutensa vuoksi)
2. sosiaalinen peruste (lapsen synnyttäminen tai hoito olisi naiselle huomattava rasitus, kun otetaan huomioon hänen tai hänen perheensä elämänotot ja muut olosuhteet)
3. eettinen peruste (nainen on saatettu raskaaksi eräissä rikoslain mainitsemisissa tilanteissa)
4. ikä- ja lapsilukuperusteet (nainen ollut raskaaksi saatettaessa alle 17 tai täyttänyt 40 vuotta tai kun hän on jo synnyttänyt 4 lasta)
5. sikiöperuste (kun on syytä otaksua, että lapsi olisi vajaamielinen tai että lapsella olisi tai lapselle kehittyisi vaikea sairaus tai ruumiinvika)
6. rajoittunut kyky hoitaa lasta (jommankumman tai kummankin vanhemman sairaus, häiriytynyt sieluntoiminta tai muu niihin verrattava syy rajoittaa vakavasti heidän kykyään hoitaa lasta).

Perusteeseen 5 tehtiin vuonna 1985 muutos, jonka perusteella raskaus voidaan keskeyttää 24. raskausviikon päättymiseen asti, jos sikiöllä on luotettavalla tutkimustavalla todettu vaikea sairaus tai ruumiinvika. Lain muutos tehtiin, koska eräät vaikeat sikiön epämuodostumat voidaan luotettavasti todeta vasta 20. raskausviikon jälkeen ja usein tarvitaan aikaa tehdä lisätutkimuksia tai varmistaa epämuodostuman vaikeusaste sekä haluttiin antaa äidille/vanhemmille harkinta-aikaa päätöksentekoon. Sosiaalisin perustein raskauden voi keskeyttää 12. raskausviikon päättymiseen mennessä.

Sikiöperusteella raskaus voidaan keskeyttää Terveystuhoon oikeusturvakeskukseen (TEO) luvalla. TEO:ssa raskauden keskeyttämistä koskevat asiat käsitellään ns. raskauden keskeyttämis- ja sterilisoiamisasioiden lautakunnassa, jonka päätöksestä ei voi valittaa. Raskaus voidaan keskeyttää 20. raskausviikon päättymiseen asti silloin, kun epäillään, että syntyvä lapsi olisi kehitysvammainen tai että hänellä olisi tai hänelle voisi kehittyä vaikea sairaus tai ruumiinvika. TEO voi antaa keskeytyslupan myös 20+0 raskausviikon jälkeen, jos sikiöllä on lapsivesi- tai ultraäänitutkimuksella, serologisilla tutkimuksilla tai muulla vastaavalla luotettavalla tutkimustavalla todettu vaikea sairaus tai ruumiinvika, ei kuitenkaan enää 24+0 raskausviikon jälkeen. Ennen 20. raskausviikon päättymistä siis riski sikiön vaikeaan poikkeavuuteen riittää keskeytysperusteeksi, mutta sen jälkeen vaikean poikkeavuuden pitää olla luotettavasti todettu. Laki ei määrittele tarkemmin, millaista sikiön tai syntyvän lapsen poikkeavuutta

voidaan pitää vaikeana, siksi vaikeusasteen arviointi voi muuttua ajan myötä, esimerkiksi epämuodostuman hoitomahdollisuuksien parantuessa.

Stakesin epämuodostumarekisteri seuraa sikiöperusteella tehdyissä raskauden-keskeytyksissä sikiöillä todettuja poikkeavuuksia. Rekisterien tietoja käytetään vain tilastointi- ja tutkimustarkoituksiin.

LÄHTEET

Laki raskauden keskeyttämisestä (L 239/70), muutoksineen (erityisesti L 572/85).

Asetus raskauden keskeyttämisestä (A 359/70).

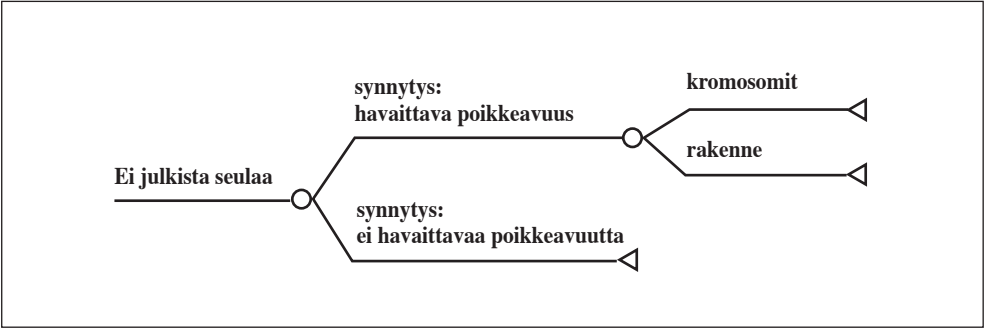
Laki ja asetus terveydenhuollon valtakunnallisista henkilörekistereistä (L 556/89 ja A 774/89).

Sosiaali- ja terveysministeriön määräyskoelma 1997:48. Raskauden keskeyttämistä ja sterilointia koskevien lomakkeiden kaavat sekä lomakkeiden täyttämisohteet (1.12.1997).

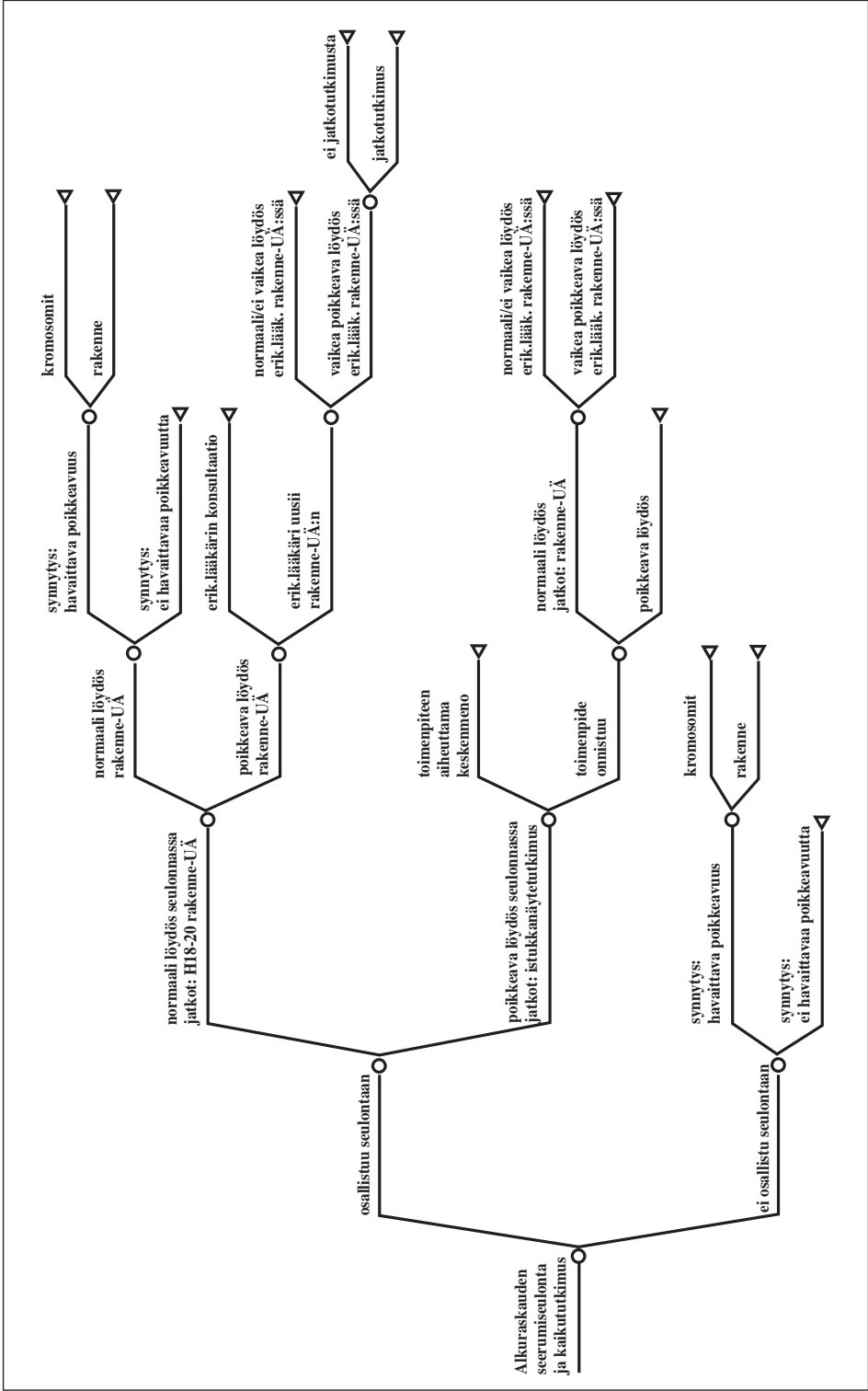
LIITE 5. YKSIKKÖKUSTANNUKSET

Kustannukset	€	Lähde
Neuvonta		
• esite vanhemmille	0.10	Autti-Rämö ym. (89)
• alkuesittely	6.02	Tilastokeskus (90)
• seulonassa poikkeava tulos	10.71	Tilastokeskus (90)
• lapsivesinäytteessä poikkeava tulos	534.00	HUS hinnasto (91)
Ultraääni		
• niskaturvotus	60.00	HUS hinnasto (91)
• rakenne, kättilö tmv	60.00	HUS hinnasto (91)
• rakenne, erikoislääkäri	140.00	HUS hinnasto (91)
• erikoislääkärin konsultaatio	7.24	Tilastokeskus (90)
Laboratoriotutkimukset		
• PAPP-A	11.00	PerkinElmer Wallac, Tiina Vierjoki & Tilastokeskus & HUS Materiaalikeskus (90, 92, 93)
• PAPP-A ja vapaa hCG-β	26.60	OYS Laboratorio (94)
• neliveritesti		
AFP ja hCG-β	24.00	Laboratoriokeskus 2004
inhibiini ja estrioli	66.00	Arvio Esa Hämäläinen, HUS (95)
• lapsivesinäyte tai istukanäyte	494.00	HUS hinnasto (91)
Toimenpiteet		
• elektiivinen kaavinta	540.00	HUS hinnasto (91)
Seulonta tulosten ilmoittaminen		
• postimaksu	0.55	Suomen Posti (96)
• kirjekuori	0.03	HUS Materiaalikeskus (93)
• puhelu	0.15	Sonera (97)
Seulontaan osallistumattomat		
Yliaikaisuus		
• ensimmäinen käynti	188.00	HUS hinnasto (91)
• toinen käynti	201.00	HUS hinnasto (91)
• synnytyksen käynnistys	300.00	HUS hinnasto (91)
• hoitovuorokausi	278.00	HUS hinnasto (91)
Muu ylimääräinen käynti	188.00	HUS hinnasto (91)
Päivystyskaavinta	702.00	HUS hinnasto (91) & Pohjois-Pohjanmaan shp:n palveluhinnaston 2004 ilmoittama päivystyslisä (98)
Alatiesynnytys, ongelmia	2100.00	HUS hinnasto (91)
Keisarinleikkaus, komplisoitunut	4140.00	HUS hinnasto (91)

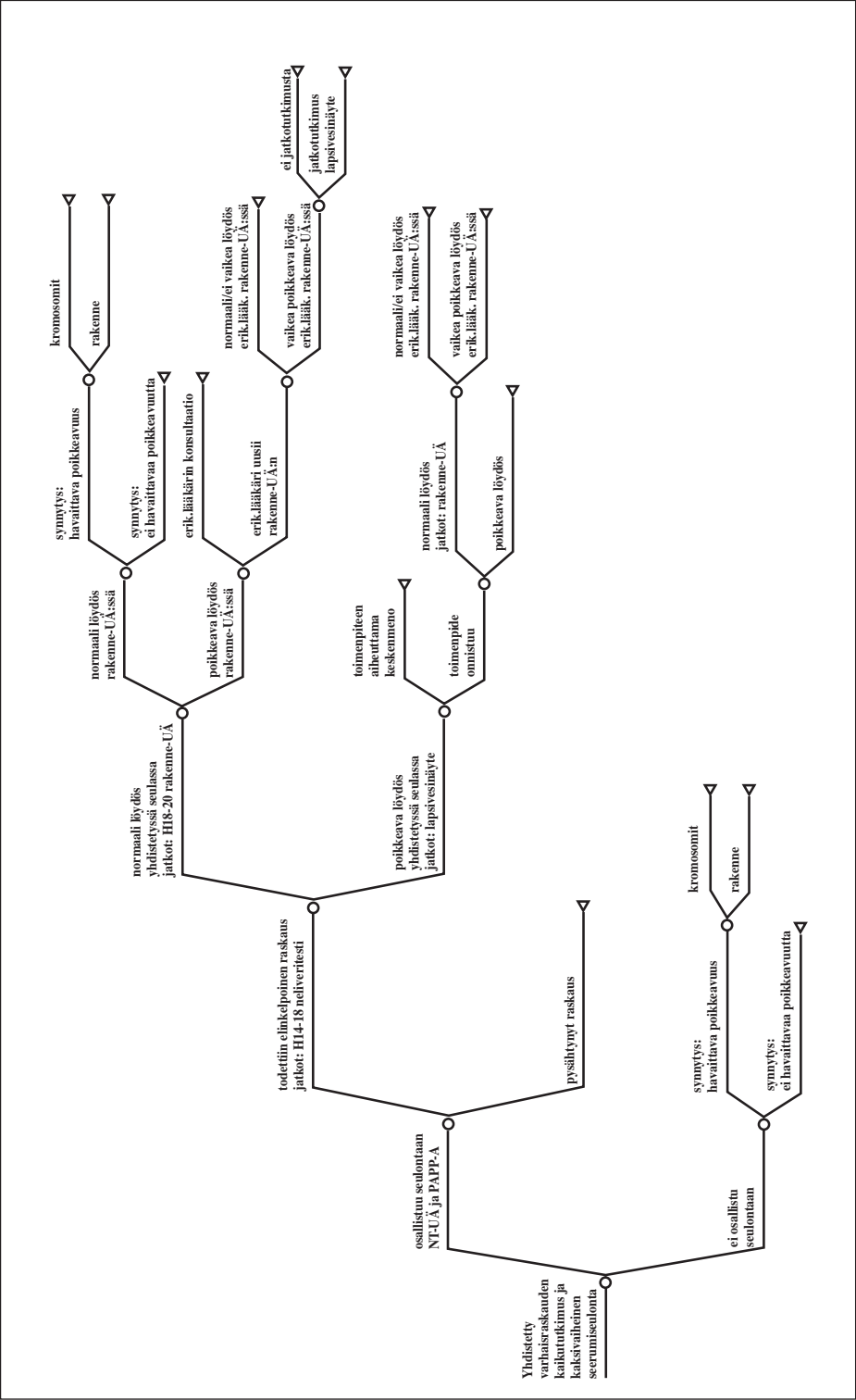
LIITE 6 PÄÄTÖSPUUMALLIT



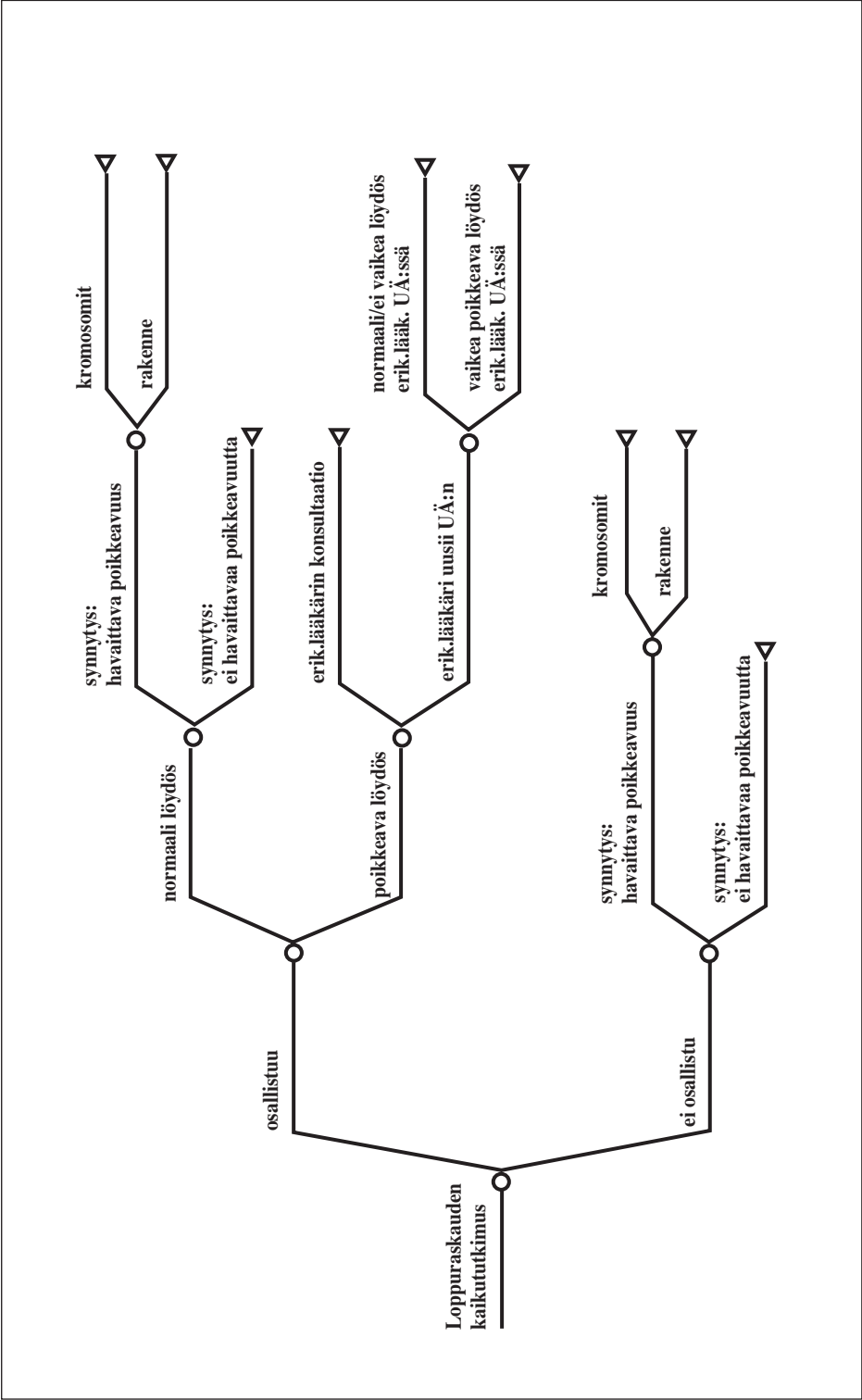
0-malli



Yhdistetty alkuraskauden seerumiseulonta ja kaikututkimus



Yhdistetty kaksivaiheinen seulonta



Rakennepoikkeavuuksien seulonta

LIITE 7. SEULONTAORGANISAATION LAADUNVALVONTA

Seulontaorganisaation laadun varmistamiseksi tulee erityistä huomiota kiinnittää seuraaviin kohtiin:

1. Seulontatoiminnasta laaditaan kirjallinen toimintasuunnitelma.
2. Jokaisessa yksikössä on yksi tai useampia vastuuhenkilöitä, jotka huolehtivat henkilökunnan koulutuksesta, tutkimusten koordinoinnista ja potilaiden neuvonnan järjestämisestä.
3. Riittävällä tiedotuksella huolehditaan, että kaikki raskaana olevat naiset saavat tietoa seulonnan mahdollisuudesta ja siihen osallistumisen vapaaehtoisuudesta.
4. Kirjallisia tiedotteita sekä ensi vaiheen tutkimuksista että diagnostisista jatkotutkimuksista on asiakkaiden saatavilla.
5. Jokaisella asiakkaalla on mahdollisuus saada tarvettaan vastaavaa tietoa seulonnan tavoitteista ja seulontamenetelmästä eri seulontavaiheissa.
6. Jokainen seulontayksikkö rekisteröi seulontatutkimuksiin osallistuvien henkilöiden kokonaismäärän sekä väärien positiivisten ja väärien negatiivisten tutkimusten osuudet vuosittain.
7. Kaikille seulontaan osallistuville ammattihenkilöille järjestetään riittävä koulutus.
8. Raskauden ajan seulontaan osallistuvilla laboratorioilla on
 - a. voimassa oleva hyväksytty akkreditointiarviointi,
 - b. säännöllinen sekä sisäinen että ulkoinen laadunohjaus,
 - c. toimiva, välitön yhteistyö kliinisen kemian laboratorioiden, sytogeneettisten yksiköiden, äitiysneuvoloiden sekä äitiyspoliklinikoiden kanssa,
 - d. mahdollisuus seulontatulosten epidemiologiseen monitorointiin.
9. Ensimmäisen raskauskolmanneksen niskaturvotusseulontatutkimuksia tehdään keskitetysti yksiköissä,
 - a. joiden ultraäänilaitteissa on vähintään 1 mm:n erotuskyky ja monitaajuusanturit sekä emättimen että vatsanpeitteiden päältä tehtäviä tutkimuksia varten ja
 - b. joissa tutkimusten vähimmäismäärä vastaa valtakunnallisesti sovittavaa. Asiantuntijaryhmän arvio vähimmäismäärästä on 200–400 tutkimusta vuosittain.
10. Keskiraskauden rakennepoikkeavuuksien seulontatutkimuksia tehdään yksikössä, joissa
 - a. tutkimusten vähimmäismäärä vastaa valtakunnallisesti sovittavaa. Löydösten harvinaisuudesta johtuen menetelmän herkkyyks on todennäköisesti sitä tarkempi, mitä kokeneempi seuloja on. Asiantuntijaryhmän arvio vähimmäismäärästä on 1000 tutkimusta vuosittain, ja
 - b. joissa seulontapositiivisen löydöksen voi varmistaa sikiödiagnostiikkaan perehtynyt erikoislääkäri ultraäänilaitteella, jossa on vähintään sydänohjelma, harmoninen kuvantaminen sekä riittävä kuvan suurennusmahdollisuus.
11. Sikiön kromosomien määrittämiseksi tarvittavien istukka- ja lapsivesinäyt-

teiden otto on keskitetty ja toimenpiteeseen liittyvää keskenmenoriskiä seurataan. Tutkimustietoa riskin ja toimenpiteiden määrän keskinäisestä riippuvuudesta ei kuitenkaan ole. Toimenpiteiden vuosittainen vähimmäismäärä tulee sopia valtakunnallisesti. Asiantuntijaryhmä arvioi, että toimenpiteeseen liittyvän riskin hallitsemiseksi toimenpiteet olisi keskitettävä henkilöille tai yksiköille, jotka tekevät niitä vuodessa vähintään 100. Toimenpiteiden koulutuksesta tulee sopia.

12. Laadunohjaus tunnistaa jatkotutkimusten järjestämisessä sekä lopullisten tulosten valmistumisessa esiintyvät viipeet sekä seuraa asiakastytyväisyyttä niin neuvonnan kuin jälkihoidon (seulontapositiivisuus, jatkotutkimukset, päätöksenteon tukeminen, jatkohoidon järjestäminen) osalta.

SIDONNAISUUDET

Ilona Autti-Rämö	Ei sidonnaisuuksia.
Kirsti Heinonen	Kongressimatkoja ulkomaille lääkeyritysten rahoittamana (Nycomed, Genzyme).
Vilho Hiilesmaa	Ei sidonnaisuuksia.
Hanna Koskinen	Ei sidonnaisuuksia.
Helena Kääriäinen	Ei sidonnaisuuksia.
Marjukka Mäkelä	Ei sidonnaisuuksia.
Antti Oiva Mäki	Ei sidonnaisuuksia.
Annukka Ritvanen	Ei sidonnaisuuksia.
Markku Ryyänen	Kokousmatka ulkomaille lääkeyrityksen rahoittamana.
Riitta Salonen	Kokousmatkoja ulkomaille Wallac Oy:n rahoittamana.
Harri Sintonen	30 % yliopiston palkasta lahjoituksena Lääketeollisuudelta. Toimii useiden lääkeyritysten ja lääkeyritysten järjestöjen (Lääketeollisuus ry ja Lääketietokeskus) koulutuksissa ja symposiumeissa luennoitsijana. Osallistunut yhdelle OY Eli Lilly Finland Ab:n rahoittamalle kongressimatkalle. Mukana useiden eri lääkeyhtiöiden tutkimushankkeissa. Suomen MSD OY:n tieteellisen neuvottelukunnan jäsen. HERCO Ltd:n osakas ja hallituksen puheenjohtaja. Tytär työskentelee hinta- ja korvattavuusasioissa Pfizer OY:ssä.
Pekka Taipale	Ei sidonnaisuuksia.